Synthese der Hygrinsäure

und der

α-Pyrrolidincarbonsäure.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Ettlinger

aus Karlsruhe.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse 1

1902.

Synthese der Hygrinsäure

und der

α-Pyrrolidincarbonsäure.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Ettlinger

aus Karlsruhe.

ACAD.
UGLBAT.
BIBL.

München
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse 1
1902.

Meinen Eltern.

Mit Vergnügen ergreife ich auch an dieser Stelle die Gelegenheit, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdozenten Dr. Richard Willstätter, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger Leitung die vorliegende Arbeit entstand, herzlich zu danken für die reiche Förderung, die meine Studien durch seine in Rat und That stets bereitwillige Hilfe erfahren haben.

Die Arbeit wurde ausgeführt in dem von Herrn Geheimrat Prof. Dr. Adolf Ritter v. Baeyer geleiteten Chem. Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.

Inhaltsübersicht.

A) Einleitung.

a) Der Pyrrolidinring als Spaltungsprodukt von Alkaloïden und von Eiweiss 9

b) Synthesen stickstoffhaltiger Ringe aus dibromierten Fettkörpern . 14

B) Theoretischer Teil.

a) Brompropylmalonester 17

b) α-Pyrrolidincarbonsäure 21

c) N-Methylpyrrolidin-α-carbonsäure oder Hygrinsäure . . . 22

d) Anhydrid der α, δ-Dimethyldiamidovaleriansäure 25

e) Jodmethylate des $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäureesters und des Hygrinsäureesters 28

C) Experimenteller Teil.

I. Brompropylmalonester und Dibrompropylmalonester . . . 31

II. Einwirkung von Ammoniak auf Dibrompropylmalonester . . 34

a) Diamid der $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäure 34

b) α-Pyrrolidincarbonsäure mit Derivaten 38

III. Einwirkung von Methylamin auf Dibrompropylmalonester . . 44

a) Produkte mit Pyrrolidinring 44

1. N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäureester mit Derivaten 44

2. Hygrinsäure mit Derivaten 49

3. Nebenprodukt vom S.P. 164—165° bei 16 mm . . 56

b) Derivate der α, δ-Dimethyldiamidovaleriansäure . . . 58

1. Methylamid der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure 58

2. Anhydrid der α, δ-Dimethyldiamidovaleriansäure . . 63

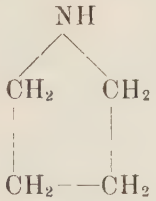
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0070

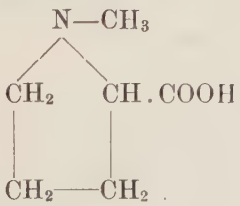
Einleitung.

Vorkommen des Pyrrolidinringes.

Unter den stickstoffhaltigen Ringgebilden, die im Laufe der letzten 30 Jahre als Abbauprodukte natürlich vorkommender Substanzen mit in den Vordergrund des chemischen Interesses getreten sind, nehmen namentlich in neuester Zeit Derivate des hydrierten Fünfrings, des Pyrrolidins

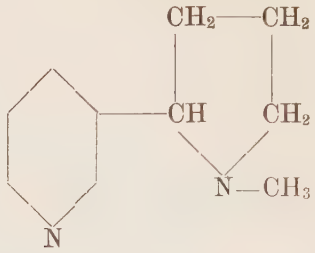


einen beträchtlichen Raum ein. Die Ersten, denen es gelang, die Konstitution eines Körpers dieser Klasse zu beweisen, waren C. Liebermann und G. Cybulski. Sie zeigten im Jahre 1895[1]), dass die von C. Liebermann und O. Kühling aus dem Hygrin[2]), einem Nebenalkaloïd des Cocaïns, durch Oxydation erhaltene Hygrinsäure[3]) von der empirischen Formel $C_6H_{11}O_2N$ aufzufassen ist als eine Carbonsäure des N-Methylpyrrolidins:



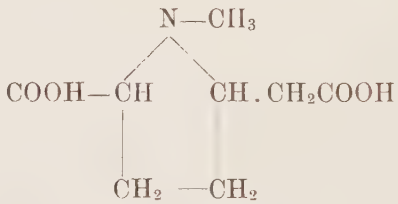
1) Ber. 28, 578 (1895).
2) Ber. 22, 675 (1889).
3) Ber. 24, 407 (1891).

Vorher hatte allerdings schon A. Pinner[1]) das Nicotin als ein β-Pyridyl-α-N-Methylpyrrolidin erkannt:



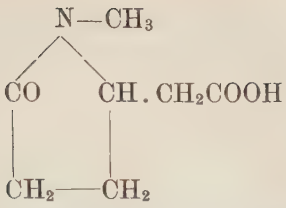
aber es ist bis jetzt nicht möglich gewesen, den Pyrrolidinkern als solchen aus dem Nicotin-Molekül herauszuschälen[2]). Erfolgreicher waren in dieser Hinsicht die Arbeiten auf dem Gebiet der Solanaceen und Cocaalkaloïde.

Für die von G. Merling[3]) als Oxydationsprodukt des Tropins und von C. Liebermann[4]) als Oxydationsprodukt des Ecgonins erhaltene Tropinsäure bewies R. Willstätter bei seinen bahnbrechenden Untersuchungen über die Konstitution des Tropins, dass sie anzusehen ist als eine Carbonessigsäure des N-Methylpyrrolidins[5]) und zwar als die $\alpha_1\alpha_2$-Verbindung[6])



Als Nebenprodukt isolierte C. Liebermann[7]) bei der Darstellung der Tropinsäure einen Körper von der Zusammensetzung $C_7H_{11}O_3N$, die Ecgoninsäure, in der R. Willstätter und A. Bode[8]) die N-Methylpyrrolidon-α-Essigsäure vermuteten:

1) Ber. 26, 292 (1893).
2) Pictet und Genequand, Ber. 30, 2117 (1897).
3) Ann. d. Chem. 216, 329 (1882).
4) Ber. 23, 2518 (1890) u. 24, 606 (1891).
5) Ber. 30, 2679 [2693] (1897).
6) Ber. 31, 1534 (1898).
7) Ber. 24, 606 (1891).
8) Ber. 34, 519 (1901).



Inzwischen ist diese Anschauung bestätigt worden durch die Synthese der Säure, die R. Willstätter und Ch. Hollander[1]) mittelst der Einwirkung von Methylamin auf β-Bromadipinsäure ausführten. Diese Synthese ist übrigens der erste direkte Beweis für das Vorkommen des Pyrrolidinrings im Tropin und Ecgonin.

Jedoch nicht nur in den Molekülen von Pflanzenalkaloïden spielt der Pyrrolidinring eine bedeutsame Rolle, sondern er scheint auch zu den Bausteinen des Eiweisskomplexes zu gehören.

Während die vorliegende Arbeit im Gange war, fand E. Fischer unter den mit Salzsäure gewonnenen Spaltungsprodukten des Caseïns[2]), des Eieralbumins[3]) und des Blutfibrins[4]) die α-Carbonsäure des Pyrrolidins. Nun wäre es allerdings wohl denkbar, dass diese Säure durch Ringschluss aus der schon länger als Eiweissspaltungsprodukte bekannten 1,4-Diaminovaleriansäure, dem Ornithin[5]), entstanden ist. Fischer machte es aber höchst wahrscheinlich, dass ein primärer Eiweissspaltungskörper vorliegt, indem einerseits das Ornithin durch Kochen mit Salzsäure nicht verändert wird, und andererseits die Pyrrolidincarbonsäure auch bei der tryptischen Spaltung des Caseïns entsteht.

Erwähnt mag hier auch werden, dass in allerletzter Zeit auch Derivate des nichthydrierten Fünfrings, des Pyrrols, als Abbauprodukte natürlicher Substanzen, nämlich des Chlorophylls, des Pflanzenfarbstoffs, und des Hämins, des Blutfarbstoffs, höchst wahrscheinlich erhalten worden sind[6]).

Auf Grund dieser im Vorstehenden skizzierten Ergebnisse schien es wünschenswerth, auch einer synthetischen Untersuchung von Carbon-

1) Ber. 34, 1818 (1901). Ch. Hollander, Inaug.-Diss. München 1902.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, 151 (1901).

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, 412 (1901).

4) Ibidem S. 170.

5) Jaffe, Ber. 10, 1925 (1877). — Schulze und Winterstein, Ber. 30, 2879 (1897). — Schulze und Winterstein, Ber. 32, 3191 (1899). — Ellinger, Ber. 31, 3183 (1898).

6) M. Nencki und J. Zaleski, Ber. 34, 997 (1901). — M. Nencki und L. Marchlewski, Ber. 34, 1687 (1901).

säuren des Pyrrolidins näher zu treten, und zwar nahm dabei die Hygrinsäure wegen ihrer Beziehungen zum Tropin und Cocaïn [1]) in erster Linie das Interesse in Anspruch.

Im Jahre 1889 isolierte C. Liebermann aus Truxillo- und später auch aus peruanischen Cuskoblättern mehrere Basen, von denen die am niedrigsten siedende, das Hygrin $C_8H_{15}ON$ unter gewöhnlichem Druck bei 193—195° destilliert, während eine zweite, das Cuskhygrin $C_{13}H_{24}ON_2$ bei 32 mm den Siedepunkt 185° besitzt [2]). Beide Basen sind tertiär, sind Ketone und liefern bei der Oxydation mit Chromsäure eine einbasische Säure von der Zusammensetzung $C_5H_{10}N.COOH$. Diese spaltet beim Erhitzen mit Schwefelsäure oder Goldchlorid Kohlensäure ab und geht über in eine flüchtige, piperidinähnliche Base, die Liebermann auf Grund der Analyse des Aurats als Piperidin ansprach; die Säure selbst betrachtete er demnach als eine Carbonsäure des Piperidins.

Als es jedoch A. Ladenburg durch Reduktion der entsprechenden Pyridincarbonsäuren gelang [3]), die drei möglichen Piperidincarbonsäuren darzustellen und keine derselben sich als identisch mit der Hygrinsäure erwies, unterzog Liebermann diese einer erneuten Untersuchung. Er stellte zunächst mit Hilfe der Methode von J. Herzig und H. Meyer [4]) fest, dass die Hygrinsäure eine Methylgruppe am Stickstoff enthält [5]) und demnach keinesfalls ein Abkömmling des Piperidins sein kann. Sodann gewann er die früher als Piperidin angesprochene Base in grösseren Mengen durch trockene Destillation der Hygrinsäure und konnte nun ihre vollkommene Übereinstimmung mit dem von G. Ciamician und P. Magnaghi [6]) durch Reduktion des N-Methylpyrrols gewonnenen N-Methylpyrrolidin feststellen. Es war somit bewiesen, dass die Hygrinsäure als N-Methylpyrrolidincarbonsäure aufzufassen ist, und lediglich über die Stellung der Carboxylgruppe bestanden noch Zweifel. Liebermann glaubte wegen der leichten Abspaltbarkeit von Kohlensäure dem Carboxyl die α-Stellung zuweisen zu dürfen; indessen ist es doch unsicher,

1) Willstätter, Ber. 33, 1160 (1900).

2) Ber. 22, 675 (1889). C. Liebermann und O. Kühling, Ber. 24, 407 (1891). — C. Liebermann und G. Cybulski, Ber. 28, 578 (1895) und Ber. 29, 2050 (1896). — C. Liebermann und F. Giesel, Ber. 30, 1113 (1897).

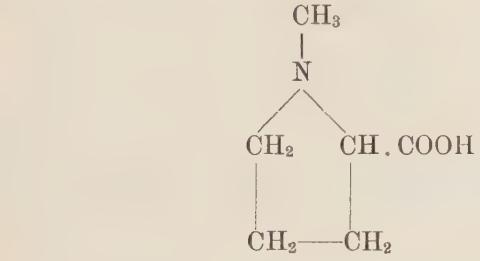
3) Ber. 24, 640 und Ber. 25, 2768 (1892).

4) Monatshefte 15, 613 (1894) und Ber. 27, 319 (1894).

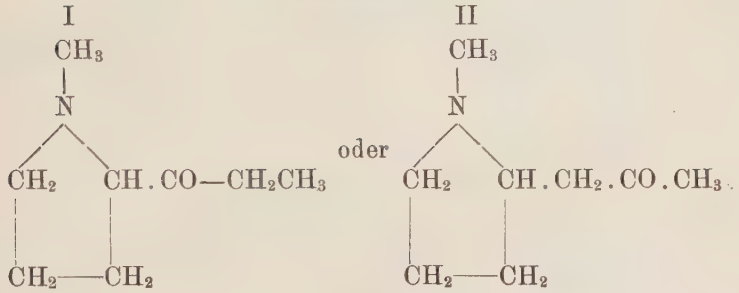
5) Ber. 28, 584 (1895).

6) Ber. 18, 2079 (1885) und Gaz. chim. ital. 15, 481 (1885). — G. Ciamician und A. Piccinini, Ber. 30, 1789 (1897).

ob die charakteristischen Unterschiede, wie sie die α- gegenüber β- und γ-Carbonsäuren beim Pyrrol und Pyridin zeigen, sich bei den entsprechenden hydrierten Produkten wiederfinden [1]). Ein vollgiltiger Beweis für die α-Stellung des Carboxyls in der Hygrinsäure schien aber von grosser Bedeutung in Rücksicht auf die Verwandtschaft der Hygrinsäure mit den Gliedern der Tropin- und Cocaïngruppe. Nachdem derselbe durch das Resultat der folgenden Untersuchungen erbracht ist, dürfen nachstehende Formeln als gesichert gelten:

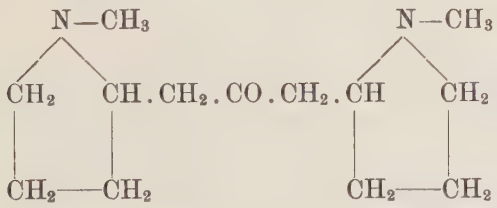


Hygrinsäure



Hygrin.

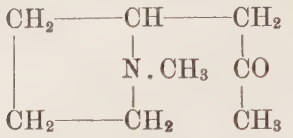
Wenn man mit C. Liebermann [2]) der Formel II den Vorzug gibt, so ist das Cuskhygrin:



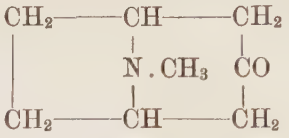
1) Z. B. spricht die Thatsache, dass die γ-Carbonsäure des Piperidins, die Isonipecotinsäure, nach Ladenburg (Ber. 25, 2768) beim Kochen mit Goldchlorid Kohlensäure abspaltet, dagegen.

2) Privatmitteilung, s. Ber. 33, 1161.

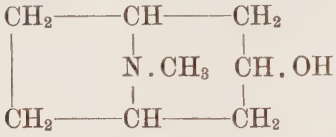
und die Beziehungen zum Tropin gestalten sich folgendermassen:



Hygrin

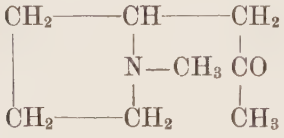


Tropinon

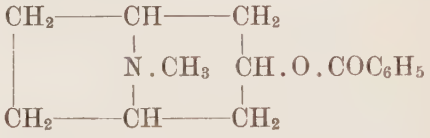


Tropin.

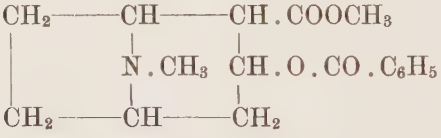
Auch lässt sich von dieser Formel des Hygrins aus eine Anschauung für den Gang der Synthese des Cocaïns im Pflanzenorganismus gewinnen [1]):



Hygrin



Tropacocaïn



Cocaïn.

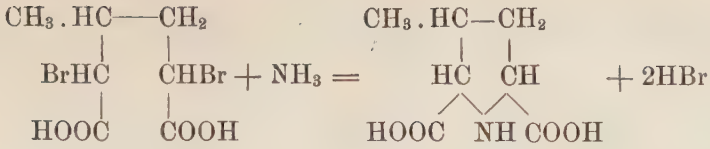
Synthesen des Pyrrolidinrings.

Der meiner Synthese der Hygrinsäure zu Grunde liegende Gedanke, durch Behandlung einer 1,4-Dibromfettsäure mit Ammoniak oder Methylamin Pyrrolidinderivate zu erhalten, hat in letzter Zeit bereits mehrfach Anwendung gefunden. So gelangte R. Willstätter zu der ersten synthetisch dargestellten Carbonsäure des Pyrrolidins [2]), indem er auf Dibrommethyladipinsäureester methylalkoholisches Ammoniak einwirken liess:

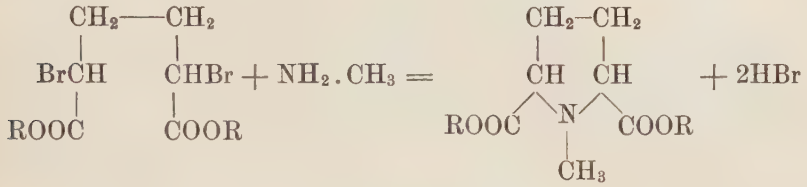
---

1) Willstätter, Ber. 33, 1160 (1900).

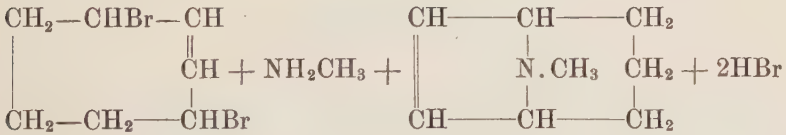
2) Ber. 32, 1290 (1899).



Auf demselben Wege gewann R. Lessing[1]) aus $\alpha_1\alpha_2$-Dibromadipinsäurediaethylester mit Methylamin die 1,4-N-Methylpyrrolidindicarbonsäure:



Den einfachsten Fall einer derartigen Synthese bildet wohl der Übergang von 1,4-Cycloheptadiëndibromid in Isotropidin[2]), ein Homologes des Tropidins, das sich von diesem nur durch den Ort der Doppelbindung unterscheidet:



Erwähnt seien hier auch Versuche von M. Scholtz und P. Friemehlt über die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf 1,4-Dibrompentan, die ebenfalls zu Abkömmlingen des Pyrrolidins führten[3]).

Auch auf das höhere Homologe des Pyrrolidins, das Piperidin, hat die Reaktion Anwendung gefunden, indem E. Fischer[4]) von dem $\alpha_1\alpha_1$-Dibrompimelinsäureester aus mit Hilfe von flüssigem Ammoniak

---

1) Rudolf Lessing, Inaug.-Diss. München 1902.

2) R. Willstätter, Synthese des Tropans und Tropidins. Ann. 317, 307 (366) (1901).

3) Ber. 32, 848 (1899).

4) Ber. 34, 2543 (1901).

zwei vermutlich stereoisomere Diamide der 1,5-Piperidindicarbonsäure erhielt:

$$CH_2\begin{cases}CH_2-CHBrCO_2C_2H_5\\CH_2-CHBrCO_2C_2H_5\end{cases} + 5NH_3 =$$

$$2C_2H_5.OH + 2NH_4Br + CH_2\begin{cases}CH_2-CH.CONH_2\\CH_2-CH.CONH_2\end{cases}NH$$

Theoretischer Teil.

Brompropylmalonester.

Für mich handelte es sich nun darum, als Ausgangsmaterial die 1,4-Dibromvaleriansäure oder ein Derivat derselben zu gewinnen. Ein solches bot sich mir in dem verhältnismässig leicht zugänglichen Dibrompropylmalonester:

$$CH_2BrCH_2 . CH_2 . CBr(COOC_2H_5)_2,$$

der sich bei der Bromierung des aus Trimethylenbromid und Natriummalonester entstehenden Brompropylmalonesters

$$CH_2Br . CH_2 . CH_2 . CH(COOC_2H_5)_2$$

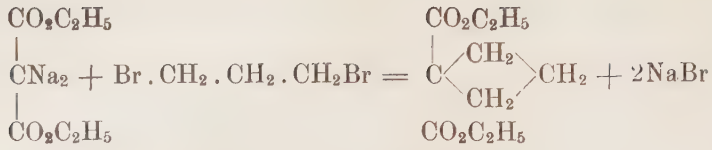
bildet.

Die Einwirkung des Trimethylenbromids und des Äthylenbromids auf Malonester war bereits früher der Gegenstand eingehender Untersuchungen.

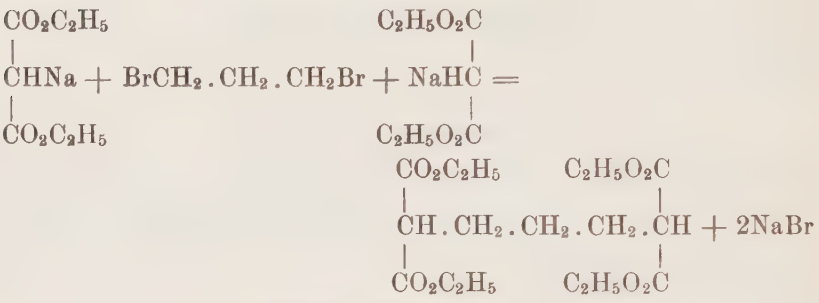
In erster Linie muss hier der Arbeiten von W. H. Perkin jun. und seiner Schüler gedacht werden. Perkin gelangte, indem er entweder 2 Mol. Natriumäthylat auf 1 Mol. Ester und 1 Mol. Bromid[1]) oder 2 Mol. Natriumäthylat auf 2 Mol. Ester und 1 Mol. Bromid[2]) anwandte, einerseits zu cyklischen Dicarbonsäureestern (I), andererseits zu Tetracarbonsäureestern mit offener Kette (II):

1) Literatur zum Trimethylenring (aus Malonester): Ber. 17, 54 (1884); 17, 323 (1884); 18, 1734 (1885); 19, 1049 (1886). Journ. chem. soc. 47, 801, (1885); 51, 849 (1887). Literatur zum Tetramethylenring: Ber. 16, 1787 (1883); 19, 1244 (1886). Journ. chem. soc. 51, 1 (1887).

2) Literatur zum Butantetracarbonester: Ber. 19, 2038 (1886). Journ. chem. soc. 51, 19 (1887); 65, 578 (1894); 67, 108 (1895). Literatur zum Pentantetracarbonsäureester: Ber. 18, 3246 (1885). Journ. chem. soc. 51, 240 (1887); 59, 822 (1891).

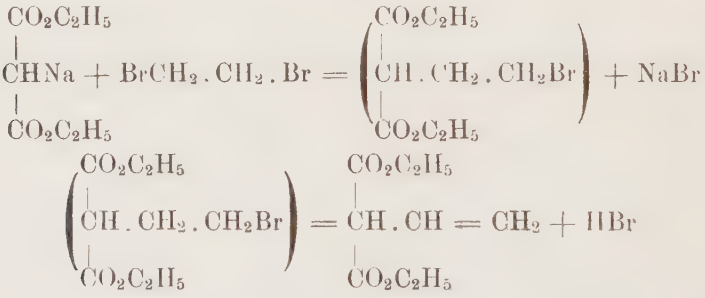


Tetramethylendicarbonsäureester.



Pentantetracarbonsäureester.

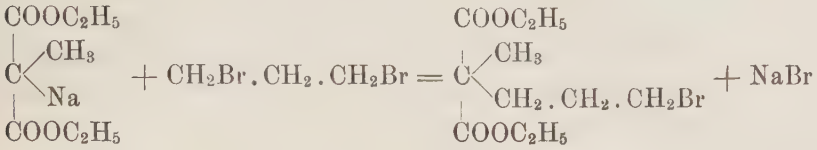
Nie isolierte jedoch Perkin halogenhaltige Zwischenprodukte. Einen vergeblichen Versuch zur Gewinnung eines derartigen Bromalkylmalonesters unternahmen R. Fittig und F. Röder[1]). Sie brachten Natriumäthylat, Malonester und Äthylenbromid in molekularen Mengen zur Reaktion und erhielten so einen Ester, den sie als Derivat der Vinylmalonsäure auffassten:



Derselbe erwies sich jedoch als identisch mit dem Trimethylendicarbonester von Perkin, und R. Marburg glaubte sogar annehmen zu müssen[2]), dass die Tendenz zur Ringbildung die Entstehung von Halogenalkylmalonestern unmöglich mache, solange sich ein freies Wasserstoffatom an dem mittelständigen Kohlenstoffatom

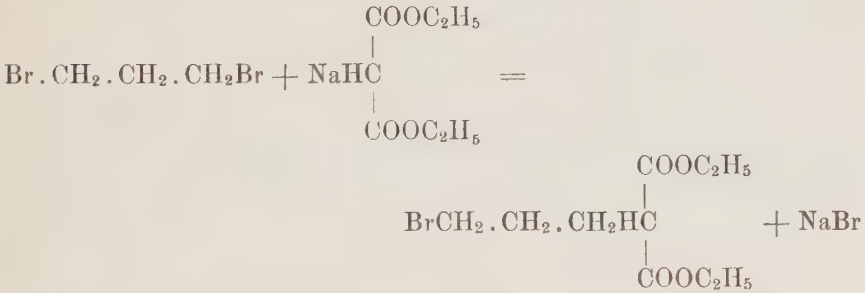
1) Ber. 16, 372 und 2592 (1883). Ann. d. Chem 227, 13 (1885)
2) Ber. 28, 8 (1895) und Ann. d. Chem. 294, 89 (1897).

des Malonesters befindet. Er stützte seine Ansicht namentlich darauf, dass er an Stelle von Wasserstoff ein Alkyl einführte und so ohne Schwierigkeit vom Natriumisobernsteinsäureester aus zum Brompropylmethylmalonester gelangte[1]):



Indes sind seine diesbezüglichen Folgerungen, wenigstens soweit sie die Kondensation zwischen Natriummalonester und Trimethylenbromid betreffen, jedenfalls nach den folgenden Resultaten nicht stichhaltig.

Als ich nämlich Natriumäthylat, Malonester und Trimethylenbromid in molekularen Mengen bei gewöhnlicher Temperatur in absolut ätherischer Lösung miteinander reagieren liess und das ölige Reaktionsgemisch durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck trennte, erhielt ich leicht in einer Ausbeute von etwa 25 % der Theorie den Brompropylmalonester (S.P. 159—160° bei 14 mm):



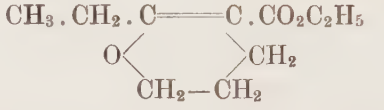
Daneben entstehen Tetramethylendicarbonsäureester[2]) und Pentantetracarbonsäureester.[3])

Während der Brompropylmalonester das erste, durch direkte Synthese gewonnene Halogenalkylderivat des Malonesters darstellt, hat Lipp eine durchaus entsprechende Umsetzung zwischen Natracetessigester einerseits, Äthylen- und Trimethylenbromid andererseits

1) Ibidem.
2) Perkin, Journ. chem. soc. 51, 3 (1887).
3) Perkin, Journ. chem. soc. 59, 822 (1891).

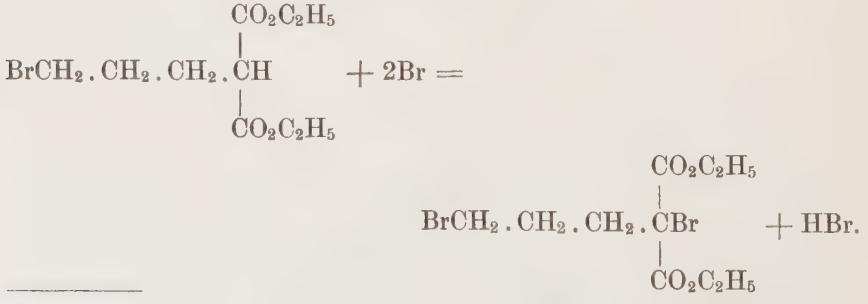
bereits beobachtet und den Bromäthyl- und Brompropylacetessigester, in unreinem Zustand allerdings, in Händen gehabt[1]).

Das höhere Homologe des Acetessigesters, der von E. E. Blaise[2]) dargestellte Propionylessigester, liefert jedoch nach Ch. Hollander[3]) mit Trimethylenbromid in der Hauptsache ein bromfreies Produkt, das sich vollkommen analog dem von Perkin aus 2 Mol. Natriumäthylat, 1 Mol. Acetessigester und 1 Mol. Trimethylenbromid erhaltenen Derivat des Dehydrohexonrings[4]) verhielt und dem daher Hollander folgende Konstitutionsformel gab:



Dieser unter gleichen Bedingungen so verschiedene Verlauf der Reaktion beim Acetessigester und beim Propionylessigester zeigt, dass neben den Mengenverhältnissen noch andere unbekannte Faktoren mitspielen, die bewirken, dass analoge Ester mit demselben Bromid und analoge Bromide mit demselben Ester verschiedenartig reagieren. So ist es auch mir bei einem vorläufigen Versuch nicht gelungen, aus Natriummalonester und Äthylenbromid den Bromäthylmalonester zu gewinnen, obwohl ich genau denselben Weg einschlug, der beim Trimethylenbromid erfolgreich gewesen war.

Der Brompropylmalonester lässt sich an seinem tertiären Kohlenstoffatom sehr leicht bei gewöhnlicher Temperatur in indifferenten Lösungsmitteln bromieren und geht dabei über in den α,δ-Dibrompropylmalonester (S.P. 177—181° bei 13—15 mm):

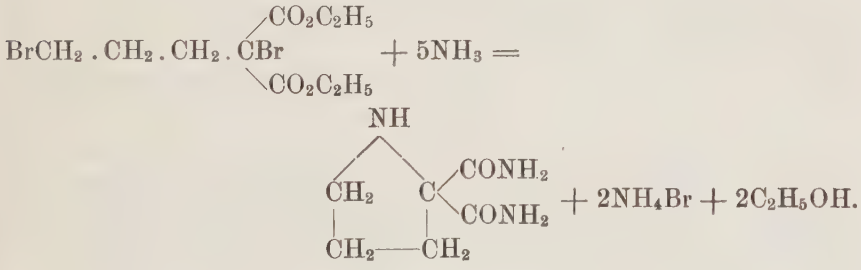


1) Ber. 18, 3278 (1885) und Ber. 22, 1196 (1889).
2) C. r. de l'Acad. des scienc. 132, 978—80 (1901).
3) Inaugural-Dissert., München (1902).
4) Ber. 19, 2557 (1886).

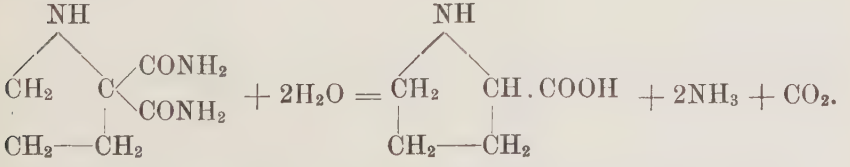
Der Dibrompropylmalonester konnte nun mit Ammoniak und substituiertem Ammoniak nach zwei Richtungen reagieren, indem sich entweder, entsprechend den oben erwähnten Synthesen, Derivate des Pyrrolidinrings bildeten, oder indem durch einfachen Ersatz der Br-Atome ohne Ringschluss Abkömmlinge der 1,4-Diaminovaleriansäure entstanden. Und thatsächlich gelang die Isolierung von Produkten der beiden zu erwartenden Reihen. Betrachten wir zunächst die vom Pyrrolidin abzuleitenden Körper.

α-Pyrrolidincarbonsäure.

Lässt man methylalkoholisches Ammoniak in bedeutendem Überschuss auf Dibrompropylmalonester (10—12 Mol. Ammoniak auf 1 Mol. Ester) bei 140° im Einschlussrohr einwirken, so entsteht in einer Ausbeute von etwa 50 % der Theorie das Diamid der $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäure (rhombische Krystalle vom Schmelzpunkt 162°):



Die Konstitution dieses Körpers bewies ich durch die quantitative Verseifung mit Baryt, bei der er glatt zwei Moleküle Ammoniak abspaltet und unter Kohlensäureverlust in die α-Pyrrolidincarbonsäure übergeht:



Um diese Säure in Substanz darzustellen, verseifte ich das Diamid mit Salzsäure unter Druck bei 120°, entfernte das Halogen und reinigte das Verseifungsprodukt sodann mittelst des Kupfersalzes. Die α-Pyrrolidincarbonsäure besitzt den Schmelzpunkt 203—203,5° und wurde namentlich durch ihr Kupfersalz ($[C_5H_8O_2N]_2Cu + 2H_2O$)

und ihren Äthylester (S.P. 75—76° bei 11 mm) gut charakterisiert. Sie wurde später auf eine etwas andere Weise von E. Fischer synthetisch gewonnen[1]) (Sm.P. gegen 205°), sowie auch unter den Eiweissspaltungskörpern neben der aktiven l-Pyrrolidin-α-carbonsäure aufgefunden[2]). Ihre Beschreibung wurde durch die Darstellung des Hydrochlorats und des Aurats ergänzt.

Die nach vollständiger Entfernung des Diamids hinterbleibenden Nebenerzeugnisse der Reaktion wurden ebenfalls der Verseifung mit konzentrierter Salzsäure im Einschlussrohr und sodann einer Veresterung unterworfen und aus den Produkten derselben durch fraktionierte Destillation bei vermindertem Druck der Äthylester der α-Pyrrolidincarbonsäure isoliert (S.P. 81—83° bei 13 mm Druck). Dieser geht bei längerem Stehen in einen festen Körper vom Schmelzpunkt 185—186° über, in dem aller Wahrscheinlichkeit nach ein inneres Anhydrid, ein Piperazinderivat, vorliegt, wie solche ja bei α-Aminosäureestern schon häufig beobachtet worden sind[3]).

Bei dieser Esterifizierung wurde auch in sehr geringer Menge eine Substanz vom Siedepunkt 145° bei 22 mm Druck erhalten, die jedoch meine Erwartung, in ihr den Ester des Ornithins in Händen zu haben, nicht erfüllte.

Inzwischen war übrigens E. Fischer die Synthese des Ornithins[4]), auf anderem Wege gelungen, so dass ich Versuche nach dieser Richtung hin nicht mehr unternahm, sondern mich nunmehr mit der Einwirkung von Methylamin auf Dibrompropylmalonester befasste.

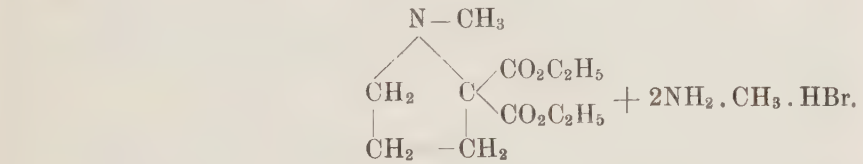
Hygrinsäure.

Dabei zeigte es sich, dass bei der Behandlung von Dibrompropylmalonester mit Methylamin in methylalkoholischer Lösung die Reaktion in der Hauptsache zunächst zu Derivaten der 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäure führte, wie weiter unten ausführlicher erörtert werden soll. Da es mir aber in erster Linie darum zu thun war, Derivate des am Stickstoff methylierten Pyrrolidins zu gewinnen, so versuchte ich, die Base in einem indifferenten Lösungsmittel anzuwenden und so einen anderen Verlauf der Reaktion zu erzielen, nachdem Willstätter bei seiner Synthese des Tropidins[5]) durch

1) Ber. 34, 454 (1901).
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, 151 u. 412 (1901).
3) Literatur darüber s. E. Fischer, Ber. 34, 433 (1901).
4) Ber. 34, 454 (1901).
5) Ber. 34, 129 (1901) und Ann. d. Chem. 317, 204 ff. (1901).

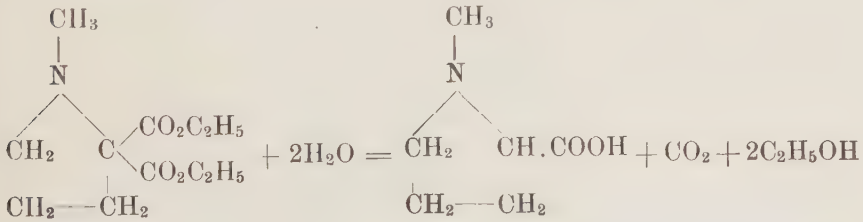
die Verwendung von Aminbasen in Benzol so erfolgreich gewesen war. Das gewünschte Resultat blieb nicht aus.

Ich erhielt bei der Einwirkung von benzolischer Methylaminlösung auf Dibrompropylmalonester in der Kälte, wobei die Base nur in geringem Überschuss angewandt wurde (5 Mol. Amin auf 1 Mol. Ester) neben einem festen Körper zwei Ester vom S.P. 135—136° und 164—165° bei 16 mm, von denen der niedriger siedende in einer Ausbeute von über 40% entstand und als N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester erkannt wurde:



Zu seiner Charakterisierung erwiesen sich das Pikrat und das Jodmethylat als geeignet.

Ich hatte somit das gewünschte Pyrrolidinderivat in Händen. Unterwarf ich diesen Ester der Verseifung mit Wasser im Einschlussrohr bei 160°, so lieferte er mir glatt die N-Methylpyrrolidin-α-carbonsäure:



Diese zeigte sich als durchaus identisch mit der Liebermann'schen Hygrinsäure, womit deren Konstitution als α-Carbonsäure des Pyrrolidins bewiesen ist.

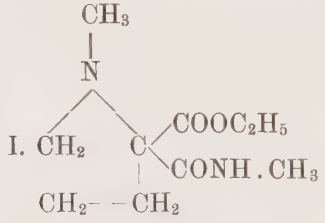
Während Liebermann aber, von einem optisch-aktiven Körper ausgehend, vermuthlich auch eine optisch-aktive, event. partiell racemi-

sierte Säure[1]) in Händen hatte, war mein synthetisches Produkt natürlich racemisch; eine geringe Schmelzpunktsdifferenz ist demnach nicht verwunderlich [Liebermann gibt 164° an, ich fand 169—170°][2]). Hingegen besitzt meine Säure vollkommene Übereinstimmung mit Liebermann's Hygrinsäure bezüglich der Löslichkeitsverhältnisse, sowie des Krystallwassergehalts, in ihrem Verhalten beim Erhitzen, gegen Permanganat, gegen Chromsäure und beim Kochen mit Goldchlorid; ausserdem hatten ihr Hydrochlorat und ihr Kupfersalz dieselben Eigenschaften wie die von Liebermann beschriebenen Hygrinsäureabkömmlinge.

Auf Grund all dieser Kriterien halte ich die Übereinstimmung beider Säuren für sicher, obwohl ich eine Abweichung bezüglich des Aurates konstatieren musste. Während nämlich Liebermann ein reguläres Golddoppelsalz beschreibt, erhielt ich bei mehrfachen Versuchen stets ein anormal zusammengesetztes, das allerdings, wie das Liebermann'sche, beim Erwärmen unter Kohlensäureabspaltung in ein schwer lösliches Aurat von den charakteristischen Formen des N-Methylpyrrolidinaurats überging.

Ausserdem wurde die Kenntnis der Säure erweitert durch die Darstellung ihres Esters und dieser mit Hilfe seines Aurats und seines Jodmethylats eingehender untersucht.

Wie schon oben erwähnt, entstand neben dem N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester ein hochsiedender Ester, dessen Konstitution jedoch nicht einwandsfrei aufgeklärt werden konnte, da er stets von einem daneben sich bildenden festen Körper verunreinigt war. Seine Analyse deutete darauf hin, dass es sich entweder um das dem Dicarbonester entsprechende Esteramid:



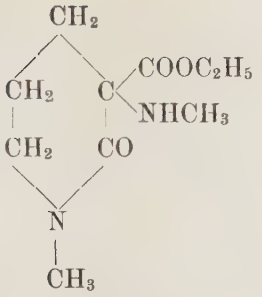
oder um einen Körper von derselben empirischen Zusammensetzung, aber folgender Struktur handelt:

---

1) Vgl. R. Willstätter, Ber. 34, 3166 (1901).

2) Belege hierfür s. Fischer, Spaltung racemischer Aminosäuren: Ber. 32, 2451 (1899), 32, 3638 (1899), 33, 2370 (1900). — Fischer und Mouneyrat, Ber. 33, 2383 (1900.) — Fischer und Hagenbach, Ber. 34, 3764 (1901).

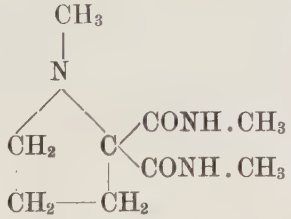
II.



Die Gründe, die mich veranlassen konnten, an Stelle der einfachen Formel I die wesentlich kompliciertere Formel II in Erwägung zu ziehen, sollen sofort erörtert werden.

Derivate der 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäure.[1])

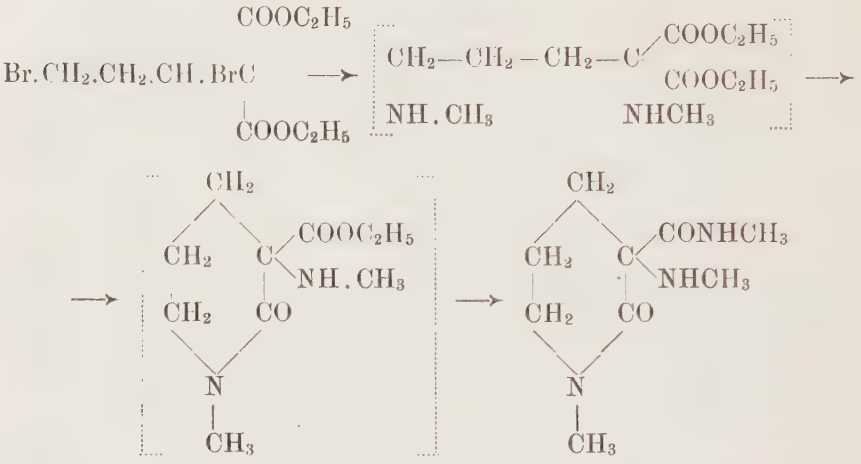
Bereits mehrfach wurde darauf hingewiesen, dass bei der Einwirkung von benzolischem Methylamin auf Dibrompropylmalonester neben den beiden Estern ein fester Körper entsteht. Derselbe feste Körper wird als Hauptprodukt erhalten in einer Ausbeute von 50—60% der Theorie, wenn man den Dibrompropylmalonester unter den gleichen Bedingungen mit methylalkoholischem Methylamin behandelt, wie sie beim methylalkoholischen Ammoniak zur Anwendung gelangten. Es war nun von vornherein zu erwarten, dass in ihm das dem Diamid der $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäure entsprechende Methylamid vorlag, was auch mit den analytischen Befunden in Einklang gestanden hätte:



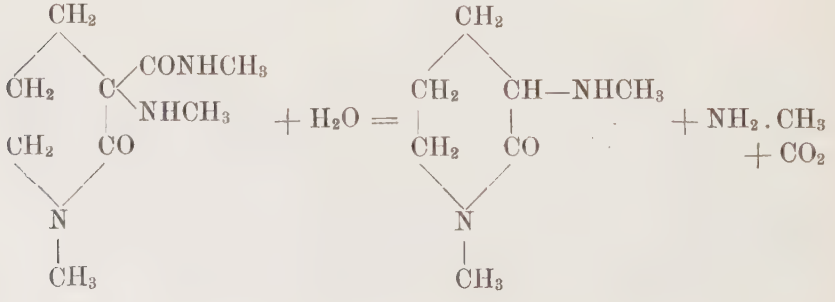
Dem war jedoch nicht so. Denn als der Körper, ebenso wie das Diamid, einer quantitativen Verseifung mit Baryt unterworfen wurde, zeigte es sich, dass er nur ein Molekül Amin verliert. Folglich mussten die beiden Methylamidogruppen sich in verschiedenartiger Bindung im Molekül befinden. Die plausibelste Erklärung schien die, dass zunächst die Br-Atome durch Methylamidoreste sub-

1) R. Willstätter und F. Ettlinger, Ber. 35, 620 (1902).

stituiert werden, sodann zwischen der endständigen $-CH_2.NH.CH_3$-Gruppe und einer Estergruppe innere Amidbildung unter Alkoholabspaltung eintritt und so der Piperidonring sich schliesst, der nach dem Ersatz der zweiten Estergruppe durch eine Methylamidogruppe zu bezeichnen ist als Methylamid der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure:



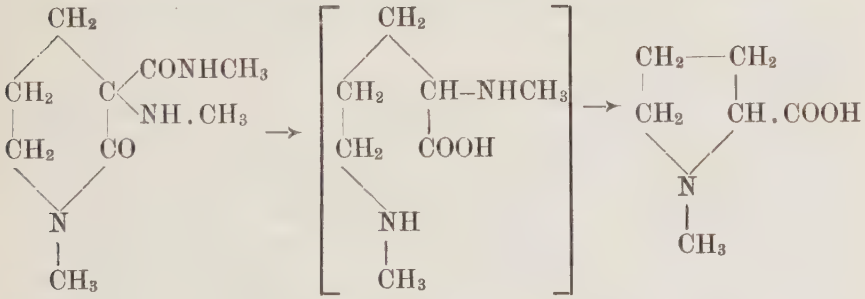
Ich stützte diese Anschauungen dadurch, dass ich den Verlauf der Verseifung auch qualitativ verfolgte und das Reaktionsprodukt isolierte. Da dasselbe jedoch nur in geringen Mengen zur Verfügung stand und ausserdem schwierig zu behandeln war, so wurde es nur in Form dreier sehr wohlcharakterisierter Salze, des Pikrats, des Aurats und des Platinats, untersucht und analysiert. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte zur Evidenz, dass das Methylamid wiederum nur ein Molekül Amin abgegeben hatte und in ein N-Methyl-β-methylamido-α-piperidon übergegangen war:



Dieser Körper ist aufzufassen als das innere Anhydrid der α,δ-Dimethyldiaminovaleriansäure.

Wesentlich anders als gegen Baryt verhält sich jedoch das Methylamid bei der Verseifung mit konzentrierter Salzsäure im Einschlussrohr bei 120°. Anstatt des erwarteten Hydrochlorats der 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäure erhielt ich zu meiner Überraschung glatt Hygrinsäurechlorid. Diese Thatsache war um so merkwürdiger, als es, wie oben bereits citiert, E. Fischer[1]) nicht möglich gewesen war, die 1,4-Diaminovaleriansäure, das Ornithin, durch 15stündiges Kochen mit Salzsäure am Rückflusskühler in α-Pyrrolidincarbonsäure überzuführen. Ich bin also genötigt anzunehmen, dass das methylierte Produkt sich anders verhält. Um dieser Annahme eine breitere experimentelle Basis zu geben, untersuchte ich den Gang der Verseifung auch quantitativ und fand, dass thatsächlich im Einschlussrohr bei 120° 2 Mol. Methylaminchlorid gebildet werden. Wird die Verseifung unter den von E. Fischer eingehaltenen Bedingungen vollzogen, d. h. im offenen Gefäss, so gab mir eine 12stündige Hydrolyse für das abgespaltene Amin einen Wert, der zwischen 1 und 2 Mol. lag, während über 100stündiges Kochen auch hier 2 Mol. Methylamin vollständig heraustrennte.

Wahrscheinlich liefert das Methylamid intermediär das Chlorhydrat der α,δ-Dimethyldiaminovaleriansäure und geht sodann unter Abgabe von Methylamin in Hygrinsäure über, entsprechend den Formeln:



Unter wesentlich andern Bedingungen ist der Übergang von diamidierten Fettkörpern in die entsprechenden Ringbasen bereits früher beobachtet und untersucht worden. Während schon bei der Reduktion von Äthylencyanür und Trimethylencyanür mit Natrium

1) Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. 33, 169f. (1901).

und Alkohol zu Tetramethylen- resp. Pentamethylendiamin als Nebenreaktion die Bildung von Pyrrolidin[1]) resp. Piperidin[2]) konstatiert wurde, gelang es A. Ladenburg durch trockene Destillation der Chlorhydrate aus den offenen Basen ziemlich glatt die Iminderivate[3]) zu erhalten. Auch auf das Ornithin wurde diese Reaktion von Schulze und Winterstein[4]) angewandt und auch sie konnten in dem Destillat geringe Mengen von Pyrrolidin in Form seines Aurats nachweisen.

Mit dem Übergang des Methylamids in die Hygrinsäure ist diese ein sehr leicht zugänglicher Körper geworden. Während ich sie zuerst in Form ihres Esters aus den Nebenprodukten der Methylamiddarstellung in sehr schlechter Ausbeute und nachher bequemer aus dem sorgfältig gereinigten N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester gewann, ist es jetzt lediglich notwendig, die Einwirkungsprodukte von benzolischer Methylaminlösung auf Dibrompropylmalonester bei 120° mit Salzsäure zu verseifen, um zum Hygrinsäurehydrochlorat zu gelangen und die ganze Synthese besitzt nunmehr folgende Phasen:

Brompropylmalonester ⟶ Dibrompropylmalonester ⟶ Reaktionsprodukte mit benzolischer Methylaminlösung ⟶ Hygrinsäurechlorhydrat ⟶ Hygrinsäure.

Verhalten der Jodmethylate.

Zum Schlusse möchte ich noch mit einigen Worten auf das Verhalten der Jodmethylate des N-Methylpyrrolidin-$\alpha_1\alpha_1$-dicarbonsäureesters und des Hygrinsäureesters gegen wässrige Alkalien in der Hitze eingehen.

Die erschöpfende Methylierung nach A. W. v. Hofmanns[5]) Methode und die Aufspaltung der Jodmethylate hat in den Gruppen des Tropins, Ecgonins und Granatanins, namentlich durch die Arbeiten von R. Willstätter, zu glänzenden Resultaten geführt. Aber obwohl die Reaktion im einzelnen ein helles Licht auf die Konstitution der erwähnten Alkaloide geworfen hatte, so fehlte es doch bislang an einer allgemeineren Deutung für sie; in scheinbarer Regellosigkeit

1) A. Ladenburg, Ber. 19, 782 (1886).
2) A. Ladenburg, Ann. d. Chem. 247, 53 (1888).
3) Ber. 18, 3100 (1885) und Ber. 20, 442 (1887).
4) Ber. 32, 3191 (1899) und Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 34, 133 (1902).
5) Ber. 14, 494 und 659 (1881).

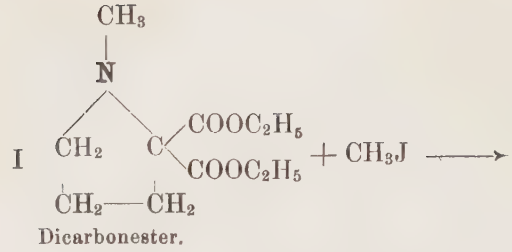
lagen die speziellen Beobachtungen widerspruchsvoll neben einander. Während der α-Ecgoninester [1]), der N-Methylpipecolinsäureester [2]), der 1,4-N-Methylpyrrolidindicarbonsäureester [3]), der Arecolin- [4]) und Dihydroarecolinester [5]) und der 1,5-N-Methylpiperidindicarbonsäureester [6]) sich gegen Alkalien in der Wärme als beständig erweisen und nur die Estergruppe gegen Alkali austauschen, gehen andere, z. B. der Tropinsäureester [7]), der Hydroecgonidinester [8]) und der Methylgranatsäureester [9]) in Körper mit einseitig an den Säurerest gebundenem Stickstoff über; bei dem Ecgonin und dem Anhydroecgonin [10]) liefert die Spaltung sofort stickstofffreie, ungesättigte Produkte.

In dieses Gewirr brachte Willstätters Arbeit „über Betaïne“ [11]) mit einem Schlage Ordnung; er zeigte nämlich, dass für das Verhalten von Aminosäuren und Aminosäureestern, und um solche handelt es sich hier ja durchweg, die Entfernung zwischen Stickstoff und Carboxylgruppe entscheidend ist, wie Ähnliches für die Oxysäuren ja schon längst bekannt war. Während die α- und γ-Verbindungen sich den Einflüssen heisser, wässriger Alkalien gegenüber als durchaus beständig erweisen, gehören diejenigen, die dabei leicht tiefgreifende Veränderungen erleiden unter Lockerung oder Abspaltung des Stickstoffs, zu der Reihe der β-Säuren.

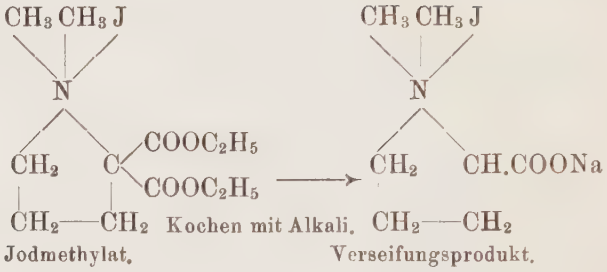
Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, bedeutet das von mir untersuchte Verhalten der Jodmethylate des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesters (I) und des Hygrinsäureesters (II) eine weitere gute Bestätigung obiger Annahme. Beide sind α-Aminosäureester und tauschen als solche beim Kochen mit Alkalilaugen nur den Alkoholrest gegen Alkali aus, wobei im Falle des Dicarbonsäureesters, der ja als Malonesterderivat aufzufassen ist, noch Kohlensäure abgespalten wird:

---

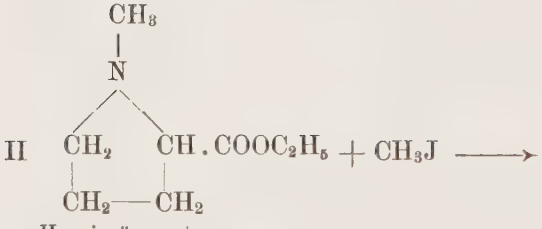
1) Willstätter, Ber. 29, 2216 (1896).
2) Willstätter, Ber. 29, 389 (1896).
3) R. Lessing, Inaug.-Diss. München 1902.
4) Ber. 30, 729 (1897).
5) Ber. 30, 729 (1897).
6) R. Lessing, Inaug.-Diss. München 1902.
7) Willstätter, Ber. 28, 3271 (1895).
8) Willstätter, Ber. 30, 702 (1897); Ber. 31, 1534 (1898) und 31, 2498 (1898).
9) Atti (5) 8, II, 135 (1899) und Gaz. chim. 29, II, 104 (1898).
10) Einhorn und Tahara, Ber. 26, 324 (1893). — Einhorn und Friedländer, Ber. 26, 1490 (1893). — Einhorn und Willstätter, Ber. 27, 2439 (1894); Ann. d. Chem. 280, 96 (1894).
11) Ber. 35, 584 (1902).



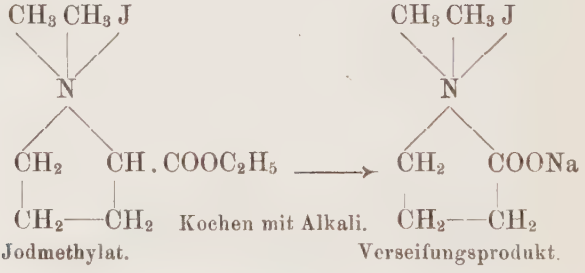
Dicarbonester.



Jodmethylat. Verseifungsprodukt.



Hygrinsäureester.



Jodmethylat. Verseifungsprodukt.

Es bildet sich demnach in beiden Fällen das Natriumsalz des Hygrinsäurejodmethylats.

Experimenteller Teil.

Brompropylmalonester

$$CH_2Br.CH_2.CH_2.CH(COOC_2H_5)_2$$

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Brompropylmalonesters dienten die käuflichen Präparate von Trimethylenbromid und Malonester, die vor dem Gebrauch rektifiziert wurden. Der bei der Kondensation eingeschlagene Weg war folgender: Man kocht 4,6 g metallisches Natrium, die unter Äther I abgewogen werden, mit der zehnfachen Menge absoluten Alkohols bis zur Lösung und gibt nach dem Erkalten und Erstarren zu dem Natriumäthylat ein Gemisch von 32 g Malonester, 44 g Trimethylenbromid und 44 g Äther I (über Natrium destilliert). Hierauf wird die ganze Masse etwa 10 Minuten lang tüchtig durchgeschüttelt, wobei unter gelinder Erwärmung, die sich allerdings mitunter bis zu teilweisem Sieden des Äthers steigert, eine reichliche Bromnatriumabscheidung stattfindet; daneben ist eine Dunkelrosafärbung der Flüssigkeit zu beobachten, die nach längerem Stehen in Hellgelb übergeht. Wesentlich ist, dass sämtliche Operationen unter möglichstem Ausschluss von Feuchtigkeit vollzogen werden.

Auf diese Weise wurden jeweils 5—7 Portionen von obiger Zusammensetzung in Angriff genommen, da es sich in Hinsicht auf die bei der weiteren Behandlung notwendigen Vakuumdestillationen nicht empfiehlt, mit kleineren Mengen zu arbeiten.

Die Gemische zeigten beinahe durchgängig nach 20—30stündigem Stehen unter zeitweisem Durchschütteln noch schwach alkalische Reaktion, so dass es fast stets notwendig war, mit 2—6 Tropfen ver-

dünnter Schwefelsäure (1 : 5) zu neutralisieren. Hierauf wurden sämtliche Portionen im Scheidetrichter zusammengegeben, Äther zugefügt, zur Entfernung des Alkohols 2—3 mal mit Wasser ausgeschüttelt und die Ätherlösungen etwa 12 Stunden über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wurde der Äther auf dem Wasserbade abdestilliert, wobei als Rückstand ein schwach gelblich gefärbtes Öl hinterblieb, dessen Menge gewöhnlich etwas mehr betrug, als theoretisch für Brompropylmalonester erforderlich war (160 g Malonester entsprechen 281 g Brompropylmalonester; das Öl wog z. B. 286, 287, 300 g). Dieses Öl wurde nun der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Die Art dieser Fraktionierung möge ein zahlenmässiges Beispiel zeigen:

Rohprodukt 285 g. Destillation der Gesamtmenge:

	Druck	Badtemp.	Siedet.	Therm. i. D.	Gewicht
Trimethylenbromid	I. 18—12 mm	Luftbad	bis 83°	50°	81 g
Malonester u. Tetramethylendicarbonester . . .	II. 12—13 mm	„	87—130°	„	49,5 g
Brompropylmalonester	III. 12 mm	„	131—179°	„	63 g
Pentantetracarbonester	IV. 12—13 mm	„	181—208°	„	71 g
Fraktionierung von II.					
zu I.	15 mm	120°(Ölb.)	unter 80°	50°	6 g
II a.	13 mm	125—155°	90—115°	„	35 g
zu III.	13 mm	170—210°	130—160°	„	6 g
Fraktionierung von IV, vereinigt mit 11 g Nachlauf der Hauptfraktion aus einer früheren Darstellung.					
zu III.	15 mm	197—215°	157—176°	40°	20 g
IV.	15 mm	ohne Bad	182—220°	„	59 g
Fraktionierung von III (63 + 6 + 20 = 89 g).					
Verlauf.	20—17 mm	175—177°	128—145°	50°	5 g
III a.	17—16 mm	172—200°	151—170°	„	73 g
Nachlauf.	15,5 mm	200—235°	171—200°	„	10,5 g

Die Ausbeute an Brompropylmalonester betrug im Durchschnitt etwa 23 % der Theorie; doch wurden auch Ausbeuten von gegen 30 % der Theorie erhalten.

Das auf solche Weise gewonnene Produkt war rein genug zur weiteren Verarbeitung; für die Analyse wurden 125 g desselben noch-

mals im Vakuum fraktioniert und 9,7 g abgetrennt, die bei 14 mm Druck, 182—186° Ölbadtemperatur und 159—160° Siedetemperatur übergingen.

Analysen:

I. 0,2479 g Substanz gaben 0,1662 g AgBr.
II. 0,1192 g „ „ 0,1855 g CO_2 und 0,0653 g H_2O.
III. 0,2822 g „ „ 0,4399 g CO_2 und 0,1515 g H_2O.
IV. 0,2281 g „ „ 0,3571 g CO_2 und 0,1230 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{17}O_4Br$:	Gefunden:			
Br = 28,47 %	I. 28,53 %			
	II.	III.	IV.	
C = 42,69 %	42,44 %	42,51 %	42,70 %	
H = 6,05 %	6,08 %	5,97 %	5,96 %	

Der Brompropylmalonester (S.P. bei 9 mm Druck 153—154°, bei 16 mm 164—166°) ist ein farbloses, ziemlich schwer flüssiges Öl, von charakteristischem, entfernt an Malonester erinnerndem Geruch, der sehr zäh den damit benetzten Gegenständen anhaften bleibt. Brom vermag schon in der Kälte sehr leicht substituierend einzutreten, und es entsteht so der

Dibrompropylmalonester $CH_2Br.CH_2.CH_2.CBr(COOC_2H_5)_2$.

Die Bromierung des Brompropylmalonesters wurde in Portionen von je 30 g vorgenommen. Man löst dieselben in 65—70 g käuflichem, nur getrocknetem Chloroform und fügt tropfenweise unter Vermeidung von Feuchtigkeit etwas mehr als die berechnete Menge Brom (17,1 g) zu. Die Reaktion beginnt meist nach kurzer Zeit; nach 24—30 Stunden langem Stehen wird die mit Chloroform verdünnte Flüssigkeit im Scheidetrichter zuerst mit Wasser und dann mit verdünnter Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion der Waschwässer ausgeschüttelt und schliesslich über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen und Filtrieren wurde das Chloroform aus dem Wasserbade abgedunstet und das Reaktionsprodukt im Vakuum fraktioniert. Dabei wurde neben kleineren Mengen Vorlaufs, die meist aus unverändertem Brompropylmalonester bestanden, eine Ausbeute von 80—87 % der Theorie an Dibrompropylmalonester erhalten. Derselbe ging bei 13—15 mm Druck zwischen 177 und 181° über (Ölbad 210—215°) (bei 11—12 mm Druck S.P. 170—175°).

Der Dibrompropylmalonester ist ein schwer flüssiges, nahezu farbloses Öl mit einem ähnlichen Geruch wie Brompropylmalonester. Zum Zweck der Analyse wurden 20,4 g Ester nochmals im Vakuum destilliert und dabei eine mittlere Fraktion von 5,85 g aufgefangen, die bei 176—177,5° (13 mm Druck) überging (Ölbad 205—214°).

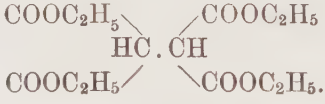
Analysen: I. 0,3699 g Substanz gaben 0,3857 g AgBr.
II. 0,3824 g „ „ 0,4022 g AgBr.

Berechnet für	Gefunden:	
$C_{10}H_{16}O_4Br_2$:	I.	II.
Br = 44,44 %	44,37 %	44,76 %

Versuche zur Darstellung des Bromäthylmalonesters.

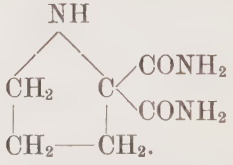
Ein in vollkommen analoger Weise angestellter Versuch mit Äthylenbromid und Malonester lieferte neben unverändertem Ausgangsmaterial eine Hauptfraktion, die im wesentlichen unter 20—23 mm Druck bei 106—110° überging und als der von Perkin[1]) beschriebene Trimethylendicarbonester erkannt wurde. (S.P. 206—208° bei 720 mm.)

Auch die Hoffnung, durch Anwendung von Jodbromäthylen an Stelle von Äthylenbromid ein günstiges Resultat zu erzielen, schlug fehl, da die Reaktion hier in der Hauptsache zu einem festen Körper führte, der in centimeterlangen, herrlichen, weissen Nadeln erhalten wurde und sich nach Schmelzpunkt- und Mischprobe identisch erwies mit dem von M. Conrad und C. Bischoff[2]) beschriebenen Äthantetracarbonsäureester. (Sm.P. 76°.)



Einwirkung von Ammoniak auf Dibrompropylmalonester.

Diamid der $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäure



Der Dibrompropylmalonester wurde in Portionen von je 10—15 g im Einschlussrohr mit einer solchen Menge einer unter Eiskühlung ge-

1) Ber. 17, 45 (1884); Journ. chem. soc. 47, 801 (1885).
2) Ann. 214, 68 (1882).

sättigten (ca. 23 %igen) methylalkoholischen Ammoniaklösung zusammengebracht, dass 1 Mol. Ester 10—12 Mol. NH_3 entsprachen.

Zu beachten ist dabei, dass der Zutritt von Feuchtigkeit hier, wie bei allen ähnlichen, in den folgenden Kapiteln beschriebenen Operationen nach Möglichkeit vermieden werden muss; ausserdem hat Füllung und Zuschmelzen des Rohres unter Eis-Kochsalzkühlung zu geschehen. Es wurden jeweils 2—4 solcher Portionen auf einmal verarbeitet.

Die Röhren werden vier Stunden lang im Schiessofen auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich darin aus der braunen Flüssigkeit ziemlich beträchtliche Krystallmassen ab, die in der Hauptsache aus dem Diamid, daneben aus Ammoniumbromid, bestanden. Von ihnen wurde abfiltriert; sodann wurde das Filtrat bei teilweisem Vakuum aus mässig erwärmtem Wasserbade (40—60°) zur Trockene gedunstet und der Rückstand mit Essigäther erschöpfend extrahiert. Die Essigätherextrakte wurden vereinigt und eingeengt und schieden noch ziemlich beträchtliche Mengen des Diamids ab, so dass die Ausbeute des Rohprodukts im Ganzen etwa 50 % der Theorie betrug. Für die weitere Untersuchung wurde es aus Essigäther oder Wasser umkrystallisiert.

Das Diamid der $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäure ist in heissem Wasser sehr leicht, in kaltem ziemlich schwer löslich; es löst sich leicht in heissem Essigäther, Methylalkohol und Aceton, in denen es in der Kälte wenig löslich ist; ziemlich leicht ist es löslich in heissem Alkohol und Chloroform, in kaltem schwer. Benzol löst es selbst in der Hitze kaum, in der Kälte gar nicht, ebensowenig wie Ligroin und Äther. Für die Analyse wurde es aus Essigäther umkrystallisiert.

Analysen: 0,1615 g Substanz gaben 38,5 ccm N bei 10° u. 715 mm.
0,1432 g „ „ 0,2420 g CO_2 u. 0,0945 g H_2O.

Berechnet für $C_6H_{11}O_2N_3$:	Gefunden:
N = 26,77 %	26,84 %
C = 45,86 %	46,09 %
H = 7,01 %	7,33 %

Es krystallisiert aus Essigäther in rechteckigen und rautenförmigen Tafeln, aus Wasser in scheinbar regulären, steinsalzähnlichen, kurzen Säulchen. Es schmilzt scharf bei 162—162,5°.

Die krystallographische Beschreibung verdanke ich der Güte des Herrn B. Gossner, der sie auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. P. v. Groth unternahm, wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

Krystallsystem: rhombisch.
Beobachtete Formen: $c = (00\bar{1})$, $m = (110)$.

Gemessen:

$m: m = (1\bar{1}0) : (1\bar{1}0) = 80^0\ 27'$,
$a: b = 0{,}8461 : 1$.

Optische Axenebene ist das Brachypinakoid. Die auf der Basis austretenden optischen Axen bilden einen Winkel von ca. $63^1/_2{}^0$.

Doppelbrechung positiv. $\rho > v$. Spitze Bisektrix ist c = Axe a.

Die Substanz schmilzt beim gelinden Erhitzen zu einer dickflüssigen, hellbräunlichen Masse, die bei stärkerem Erhitzen dunkelbraun wird und pyridin-ähnlich riechende Nebel mit deutlicher Fichtenspahnreaktion abgibt.

Die wässrige Lösung des Diamids reagiert schwach alkalisch auf Curcuma, nicht auf Lakmus.

Mit Schwefelsäure, Salzsäure, Platinchlorid und Goldchlorid entsteht zunächst kein Niederschlag, wohl aber rasch mit Pikrinsäure und sofort mit Quecksilberchlorid.

Der Niederschlag mit Sublimat ist in heissem Wasser löslich und kommt nach dem Erkalten in körnigen, weissen Aggregaten ohne näher bestimmbare Formen heraus.

Durch Eindunsten der mit Platinchlorid versetzten Lösung auf dem Wasserbade scheidet sich das Platinat in sehr kleinen Krystallen ab, unter denen die deutlich ausgebildeten die Gestalt von Tetraedern besitzen, deren Ecken durch andere Tetraeder abgestumpft sind.

Versetzt man das in sehr wenig Wasser gelöste Diamid mit etwas mehr als der berechneten Menge Goldchloridlösung, so beginnt das Aurat nach halbstündigem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure auszukrystallisieren; es besteht aus gelben langen Säulen und Tafeln von rhombenförmiger Begrenzung. Es ist in heissem Wasser sehr leicht, in der Kälte bedeutend schwerer löslich und schmilzt nach dem Umkrystallisieren bei 180—180,5°.

Pikrat des Diamids $C_6H_{11}O_2N_3 . C_6H_2(NO_2)_3 . OH$.

Beim Versetzen der wässrigen Diamidlösung mit überschüssiger Pikrinsäure scheidet sich das Pikrat rasch in gelben, langen, vier- und achtseitigen Prismen mit sehr gut ausgebildeten Endpyramiden ab; das Filtrat gab beim Einengen eine zweite Ausscheidung. Das Pikrat schmilzt unter Zersetzung bei 234—235°; vor dem Schmelzen

bräunt es sich. Es ist in heissem Wasser leicht, in kaltem sehr schwer, in Alkohol schwer löslich. Zur Analyse wurde es aus Wasser umkrystallisiert und dabei in centimeterlangen Nadelaggregaten erhalten.

Analyse: 0,1615 g Substanz gaben 31,6 ccm N bei 10,25° und 716 mm.

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_6O_9$:	Gefunden:
N = 21,76 %	22,03 %

Quantitative Verseifung des Diamids.

Die für die Konstitutionsbestimmung des Diamids notwendigen quantitativen Verseifungen geschahen in der folgenden Weise: die abgewogene Substanz wurde in einen Jenenser Rundkolben von 250 ccm Inhalt gebracht, in 15—20 ccm Wasser gelöst und der Kolben durch einen doppelt durchbohrten Gummistopfen geschlossen. Die eine Öffnung desselben trug einen Tropftrichter, die zweite ein gebogenes Glasrohr, das nach einem Kühler führte, dessen anderes Ende mit drei, verdünnte Salzsäure enthaltenden Vorlagen verbunden war. Nun wurde das Zehnfache der theoretisch erforderlichen Menge an Baryt (1 Mol. Baryt auf 1 Mol. Amid) in kaltem Wasser gelöst und durch den Tropftrichter unter Erhitzen des Kolbens in der Weise zugefügt, dass das Eintropfen der Lösung oder nach Verbrauch derselben von reinem Wasser genau im Tempo der Destillation vor sich ging. Ein Eintrocknen des Kolbeninhalts oder ein Auslaufen des Tropftrichters würde natürlich den Versuch unbrauchbar machen. Es wurde so 12—15 Stunden gekocht, der Inhalt der Vorlagen sodann auf dem Wasserbade eingedunstet, das Ammoniak in der üblichen Weise als Platindoppelsalz ausgefällt und als metallisches Platin zur Wägung gebracht.

Resultate:

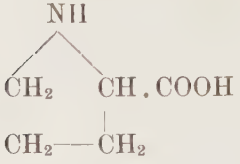
I. 0,2580 g Substanz gaben Ammoniumplatinchlorid, enthaltend 0,3512 g Pt.

II. 0,2534 g Substanz gaben Ammoniumplatinchlorid, enthaltend 0,3375 g Pt.

III. 0,2317 g Substanz gaben Ammoniumplatinchlorid, enthaltend 0,3056 g Pt.

Berechnet für	Gefunden:		
$C_6H_7O_2N(NH_2)_2$:	I.	II.	III.
$2NH_3$ = 21,66 %	23,86 %	23,22 %	23,00 %

α-Pyrrolidincarbonsäure



Das normale Verseifungsprodukt des Diamids ist die racemische α-Pyrrolidincarbonsäure. Zu ihrer Darstellung wurden 10,1 g des Diamids in vier Röhren mit der 10fachen Menge konzentrierter Salzsäure eingeschlossen und fünf Stunden auf 115—120° erhitzt. Sodann wurde der Inhalt der Röhren auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft und durch sechsmalige Extraktion des Rückstands mit absolutem Alkohol in der Hitze eine vorläufige Scheidung der organischen und anorganischen Reaktionsprodukte erzielt. Die alkoholische Lösung wurde eingedunstet, das Halogen mittels frisch gefällten feuchten Silberoxyds entfernt, von dem Halogensilber abfiltriert, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff behandelt, von dem Silbersulfid getrennt und dann zur Trockne verdampft. Versuche, die auf solche Weise erhaltene unreine Säure durch Ausfällen mit Äther aus alkoholischer Lösung oder durch Umkrystallisieren aus Alkohol völlig zu reinigen, führten zu keinem befriedigenden Resultat, so dass schliesslich der Umweg über das Kupfersalz eingeschlagen wurde. Die Darstellung des Kupfersalzes geschah nach der Methode von Heintz.[1]) Man stellt durch Versetzen von Kupfersulfatlösung mit kalter Barytlösung Kupferhydroxyd her, wobei weder Baryt- (neutrale Reaktion) noch Kupfersulfat (Ferricyankaliumprobe) im Überschuss vorhanden sein darf und bringt hierzu die Lösung der Aminosäure. Die Flüssigkeit färbt sich beim Erwärmen auf dem Wasserbade alsbald tiefdunkelblau; sie wird noch kurze Zeit zum Sieden erhitzt und dann filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich nach dem Einengen das Kupfersalz ab. Die Menge desselben betrug infolge der bei den mannigfachen Operationen entstandenen Verluste nur 4,1 g anstatt 9,5 g, d. h. etwa 43 % der Theorie.

Das Kupfersalz wurde nun in heissem Wasser gelöst, in die Lösung 2—3 Stunden lang Schwefelwasserstoff eingeleitet und dann unter Zusatz von spanischer Klärerde heiss filtriert. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und durch Ätherzusatz die

1) Ann. 199, 49 (1879).

Säure ausgefällt. Auf diese Weise wurden aus 3,7 g Kupfersalz 2,55 g Säure (Theorie 2,9 g) gewonnen.

Die α-Pyrrolidincarbonsäure löst sich in heissem und kaltem Wasser spielend leicht, ist in Alkohol in der Wärme äusserst leicht, in der Kälte leicht löslich, wenig löslich in heissem Benzol, Chloroform und Aceton, worin sie in der Kälte unlöslich ist; ebenso ist sie unlöslich in Äther. Aus Alkohol scheidet sie sich in kugligen Gebilden und Nadelaggregaten aus, die unter dem Mikroskop keine charakterischen Formen aufweisen; beim Verdunsten der wässrigen Lösung an der Luft wurde sie in Büscheln langgestreckter Pyramiden erhalten.

Der Schmelzpunkt liegt bei 203—203,5°. Für die Analyse wurde sie durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt.

Analysen:

0,1774 g Substanz gaben 19,7 ccm N bei 12,75° und 720,5 mm.
0,1996 g „ „ 0,3809 g CO_2 und 0,1427 g H_2O.

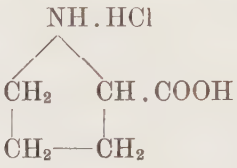
Berechnet für $C_5H_9O_2N$:	Gefunden:
N = 12,17 %	12,45 %
C = 52,05 %	52,17 %
H = 7,83 %	7,94 %

Beim Erhitzen der Säure im Probiergläschen schmilzt sie unter teilweiser Zersetzung und schwacher Bräunung und sublimiert scheinbar; doch dürfte es sich hier um keine thatsächliche Sublimation handeln, sondern die Pyrrolidincarbonsäure unter Abspaltung und Wiederaufnahme von Kohlensäure in das Carbamat des Pyrrolidins übergehen. Hierfür spricht auch, dass sich beim Versetzen der wässrigen Lösung des Sublimats mit Alkali Öltröpfchen ausscheiden und ein sehr starker basischer Geruch auftritt; diese wässrige Lösung gibt mit Goldchlorid eine ölige Trübung, hingegen gelingt es nicht, beim Erwärmen mit überschüssigem Kupferhydroxyd die charakteristische Blaufärbung des Kupfersalzes der α-Pyrrolidincarbonsäure zu erzielen; auch mit dem nicht sublimierten Anteil wurde dieselbe nicht mehr erhalten. Beim stärkeren Erhitzen färben die Zersetzungsprodukte einen salzsäuregetränkten Fichtenspahn deutlich rot.

Die wässrige Lösung der Säure reagiert schwach sauer. Sie gibt mit Goldchlorid, Platinchlorid, Pikrinsäure und Sublimat keine Fällungen. Beim Erwärmen mit Goldchlorid findet unter CO_2-Entwicklung eine reichliche Abscheidung von metallischem Gold statt. Mit Silberoxyd bildet sich bei Wasserbadtemperatur ein prachtvoller Silberspiegel.

Gegen Permanganat ist die Säure in schwefelsaurer Lösung stundenlang beständig, während sie es in Sodalösung, worin sie sich ohne Kohlensäureentwicklung löst, ziemlich rasch entfärbt.

Chlorhydrat der α-Pyrrolidincarbonsäure.



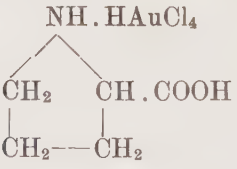
Da es nicht gelang, bei der Verseifung des Diamids aus den Verseifungsprodukten das Chlorid in reinem Znstand zu isolieren, wurde zu seiner Darstellung die freie α-Pyrrolidincarbonsäure angewandt. Dieselbe wird in sehr wenig Wasser gelöst und die Lösung entweder durch Daraufleiten von Salzsäuregas mit Salzsäure gesättigt oder mit der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure versetzt. Sodann wird die Lösung im Vakuum sehr stark eingeengt, wobei sich das Hydrochlorat in weissen derben Krystallen ausscheidet, die jedoch keine scharf begrenzten Umrisse zeigen. Sie wurden scharf abgesaugt und mit wenig Alkohol nachgewaschen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 158—159°; bei etwa 154° beginnen sie zu erweichen; nach dem Abkühlen erstarrt die Substanz wieder.

Das Chlorid ist in Alkohol und Wasser schon in der Kälte sehr leicht, in Chloroform auch in der Hitze nicht löslich. Es ist hygroskopisch. Für die Analyse wurde es aus Wasser umkrystallisiert.

Analyse: 0,1657 g Substanz gaben 0,1585 g AgCl.

Berechnet für $C_5H_{10}O_2NCl$:	Gefunden:
Cl = 23,43 %	23,66 %

Aurat der α-Pyrrolidincarbonsäure



Man löst 0,2—0,3 g des Hydrochlorats in möglichst wenig Wasser, gibt hierzu etwas mehr als die theoretisch erforderliche Menge einer auf dem Wasserbade stark konzentrierten Goldchloridlösung und stellt

die Mischung im Vakuum über Schwefelsäure bis zur beginnenden Krystallabscheidung auf. Dann lässt man bei gewöhnlichem Druck noch 12—24 Stunden über Schwefelsäure stehen und isoliert sodann das Aurat. Es krystallisiert in rhombenförmigen Blättchen vom Sm.P. 160—162°. Es ist schon in kaltem Wasser und kaltem Alkohol leicht löslich. Für die Analyse aus Wasser unter Vermeidung von Erwärmen umkrystallisiert.

Analysen: I. 0,1108 g Substanz gaben 0,0477 g Au.
II. 0,2974 g „ „ 0,1292 g „

Berechnet für $C_5H_{10}O_2NCl_4Au$:	Gefunden: I.	II.
Au = 43,30 %	43,05 %	43,44 %

Kupfersalz der α-Pyrrolidincarbonsäure $(C_5H_8O_2N)_2Cu + 2H_2O$.[1])

Das Kupfersalz löst sich in heissem Wasser leicht, in kaltem bedeutend schwerer, in kaltem Alkohol nicht, in heissem sehr wenig. Aus Wasser scheidet es sich in büschelig angeordneten Aggregaten länglicher Blättchen aus, die scharf begrenzte rautenförmige Umrisse, sowie vielfache, den Rändern parallel gehende Unebenheiten der Oberfläche besitzen. Die Oberfläche zeigt einen beinahe metallisch schimmernden Seidenglanz. Im wasserhaltigen Zustand ist das Salz blau, verliert sein Krystallwasser im evakuierten Exsikkator über Schwefelsäure und wird violett, um sich an der Luft unter Wasseraufnahme wieder blau zu färben. Bei 295° war es noch nicht geschmolzen.

Zur Analyse wurde das Salz aus Wasser umkrystallisiert. Für die Bestimmung des Krystallwassers wurde die Substanz das eine Mal im Vakuum über Schwefelsäure (I), das andere Mal im Toluolbad (II) zur Gewichtskonstanz getrocknet.

I. 0,2136 g Substanz verloren 0,0234 g H_2O.
II. 0,7878 g „ „ 0,0860 g „

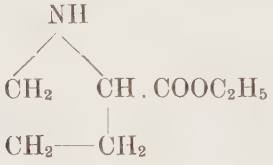
Berechnet für $(C_5H_8O_2N)_2Cu + 2H_2O$:	Gefunden: I.	II.
H_2O = 10,99 %	10,96 %	10,92 %

1) Das Salz ist von Willstätter bereits kurz beschrieben in der vorläufigen Mitteilung über die Synthese der Hygrinsäure [Ber. 33, 1160 (1901)]; es wurde dann von E. Fischer zur Reinigung und Charakterisierung sowohl der synthetischen [Ber. 34, 459 (1901)] wie der aus Eiweiss erhaltenen racemischen α-Pyrrolidincarbonsäure benutzt [Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, 159 u. 412 (1901)].

Analysen: 0,1902 g Substanz gaben 0,0512 g CuO.
0,2017 g „ „ 17,8 ccm N bei 11° und 711 mm.

Berechnet für $(C_5H_8O_2N)_2Cu$:	Gefunden:
Cu = 21,78 %	21,50 %
N = 9,61 %	9,83 %

Äthylester der α-Pyrrolidincarbonsäure



Der bei der Darstellung des Diamids der $\alpha_1\alpha_1$-Pyrrolidindicarbonsäure erhaltene, in Essigäther unlösliche Rückstand enthielt neben Ammoniumbromid noch bedeutende Mengen organischer Substanz, so dass es lohnend erschien, ihn zur Gewinnung des Esters der α-Pyrrolidincarbonsäure zu verwenden. Er wurde in warmer konzentrierter Salzsäure gelöst, die Lösung unter Eiskühlung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt und sodann in Einschlussröhren $5^1/_2$ Stunden auf 120° erhitzt. Der Inhalt der Röhren wurde hierauf auf dem Wasserbade bis zur Gewichtskonstanz eingetrocknet und so lange mit siedendem absolutem Alkohol extrahiert, als noch organische Substanz in Lösung ging. Um das Gewicht der in der Lösung enthaltenen Produkte zu ermitteln, wurde der Alkohol weggedampft, abermals zur Gewichtskonstanz getrocknet und mit der 10fachen Menge absoluten Alkohols aufgenommen.

Die trockene alkoholische Lösung des Hydrochlorats wurde unter Eis-Kochsalzkühlung und sorgfältigem Ausschluss von Feuchtigkeit mit getrockneter gasförmiger Salzsäure gesättigt, hierauf vier Stunden am Rückflusskühler gekocht und schliesslich der Alkohol aus dem siedenden Salzbad abgedunstet. Der Rückstand wird in dem ihm gleichen Volumen Wasser gelöst, mit Äther überschichtet, in einer Kältemischung von −20° aufgestellt, gekühlte 50proc. Natronlauge bis zur deutlichen alkalischen Reaktion zugegeben und nun gekörntes Kaliumcarbonat portionenweise bis zur Entstehung eines dicken Breies eingetragen. Dieses Gemenge wurde sodann unter andauerndem Schütteln fünfmal in der Kälte mit Äther extrahiert und die Ätherlösung über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Die nach dem Ab-

dunsten des Äthers hinterbleibende Flüssigkeit wurde einer fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen und als Hauptprodukt der Äthylester der α-Pyrrolidincarbonsäure erhalten.

Er siedet unter 13 mm Druck bei 81—83°, unter 11 mm Druck bei 75—76°.

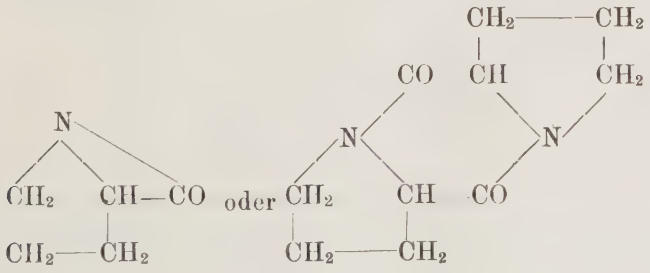
Er ist eine farblose Flüssigkeit von eigentümlich basischem Geruch und stark alkalischer Reaktion; seine wässrige Lösung gibt weder mit Platinchlorid, noch mit Goldchlorid, noch mit Pikrinsäure Niederschläge. Für die Analyse wurde er nicht weiter gereinigt, da er nur in geringen Mengen zur Verfügung stand.

Analysen: 0,0681 g Substanz gaben 5,9 ccm N bei 5,5° u. 721 mm.
0,1765 g „ „ 0,3785 g CO_2 u. 0,1458 g H_2O.

Berechnet für $C_7H_{13}O_2N$:	Gefunden:
N = 9,79 %	10,03 %
C = 58,74 %	58,49 %
H = 9,09 %	9,18 %

Bei längerem Stehen, auch in zugeschmolzenen Gefässen, bildet sich aus dem Ester ein fester, weisser, aus verfilzten Nadeln bestehender Körper vom Sm.P. 185—186°. Vermutlich liegt in ihm ein Anhydrid der α-Pyrrolidincarbonsäure vor, wie solche schon bei einer beträchtlichen Anzahl von α-Aminosäuren[1]) beobachtet wurden. Leider wurde die Substanz in so geringen Mengen erhalten, dass eine genügende Reinigung nicht möglich war und sie nach zweimaligem Auswaschen mit Äther zur Analyse gebracht werden musste.

Die Analysenresultate beweisen nur, dass weder die α-Pyrrolidincarbonsäure, noch unveränderter Ester, noch das Carbamat des Esters vorliegt, und deuten auf ein noch durch anhaftenden Ester verunreinigtes Anhydrid:



1) Literatur hierüber s. Ber. 34, 433 (1901).

	Berechnet für:				Gefunden:	
	α-Pyrrolidincarbons.:	Ester:	Carbamat:	Anhydrid:		
C =	52,17 %	58,74 %	54,55 %	61,86 %	60,32 %	60,39 %
H =	7,83 %	9,09 %	7,88 %	7,22 %	7,68 %	7,65 %

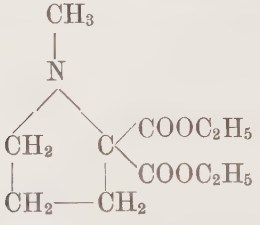
Bei der Darstellung des α-Pyrrolidincarbonsäureesters wurde noch eine höher siedende Fraktion erhalten, die bei 145° und 22 mm Druck überging. Die Hoffnung, in ihr den Ester der α,δ-Diaminovaleriansäure in Händen zu haben, erwies sich als eine trügerische, da die nur zu einer Analyse reichende Substanz anstatt der theoretisch erforderlichen 17,50 % N nur 11,24 % N enthielt.

Einwirkung von Methylamin auf Dibrompropylmalonester.

Reaktionsprodukte mit Pyrrolidinring.

Während, wie im Vorstehenden gezeigt wurde, die Einwirkung von methylalkoholischem Ammoniak auf Dibrompropylmalonester ohne besondere Schwierigkeiten zu Derivaten des Pyrrolidins führte, gelang es zunächst nicht, mit Methylamin in demselben Lösungsmittel befriedigende Resultate zu erzielen. Die Reaktion verläuft hier, wie schon im theoretischen Teile erörtert wurde, und wie weiter unten experimentell begründet werden soll, in der Hauptsache nach einer anderen Richtung. Es wurde daher an Stelle des Methylalkohols ein neutrales Lösungsmittel für die Base benützt und zwar Benzol.

N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester



Bei den ersten Versuchen mit benzolischer Methylaminlösung wurde noch, wie beim Ammoniak, die Base in bedeutendem Überschuss angewandt (7—10 Mol. CH_3NH_2 auf 1 Mol. Ester) und der Dibrompropylmalonester im Einschlussrohr bei Wasserbadtemperatur

ihrer Einwirkung ausgesetzt. Jedoch gelang es, diese Bedingungen durch Anwendung von weniger Amin in der Kälte zu vereinfachen.

Das Verfahren war demnach schliesslich folgendes: In einer gut schliessenden Stöpselflasche wurde unter sorgfältigem Ausschluss von Feuchtigkeit, der auch für alle folgenden Operationen zu beachten ist, eine benzolische Methylaminlösung von etwa 20 % Gehalt an Base bereitet und nun auf einmal soviel Ester zugegeben, dass einem Molekül Ester fünf Moleküle des Amins entsprechen. Bald nach der Vereinigung der Flüssigkeiten trat Trübung, Abscheidung eines festen Körpers, sowie einer Ölschicht und beträchtliche Erwärmung ein. Nach etwa 15 Stunden kann man die Reaktion als beendet ansehen. Der Boden ist mit einer Ölschicht bedeckt, die ganze Flüssigkeit von massenhaft ausgeschiedenem Methylaminbromhydrat erfüllt. Um das Salz vollkommen auszufällen, empfiehlt sich ein Zusatz von getrocknetem Äther. Sodann wird abgesaugt, die benzolische Lösung im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit Äther extrahiert. Dabei hinterblieben jeweils geringe Mengen syrupöser Substanzen, von deren näherer Untersuchung Abstand genommen wurde. Ebenso wurde das Methylaminbromhydrat mit Äther behandelt und die vereinigten Ätherextrakte nach starkem Einengen zur Krystallisation aufgestellt. Von den abgeschiedenen Krystallen, die sich zufolge ihres ganzen Verhaltens und der Mischprobe als identisch erwiesen mit dem später zu beschreibenden Methylamid der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure wurde abfiltriert und dies unter mehrmaligem Konzentrieren der Flüssigkeit und tagelangem Stehen derselben bei Kellertemperatur so oft wiederholt, bis auf diese Weise kein Methylamid mehr zu erhalten war. Jedoch war dasselbe, wie sich später zeigte, keineswegs völlig entfernt.

Hierauf wurde der Äther weggedunstet und das hinterbleibende Öl einer sorgfältigen Fraktionierung im Vakuum unterworfen. Dabei gelang es, zwei Ester herauszutrennen, von denen der höher siedende bei 164—165° unter 16 mm überging, während der niedriger siedende, auf dessen Gewinnung es hauptsächlich ankam und der in einer Ausbeute von 43 % der Theorie erhalten wurde, noch viermal durchfraktioniert wurde, um eine völlige Reinigung zu erzielen. Dabei wurden reichlich Vor- und Nachläufe abgetrennt und schliesslich aus 16 g schon annähernd reinem Ester 10 g isoliert, die beinahe durchweg unter 13 mm Druck bei 130,5—131,5° (Therm. i. D. 50°) übergingen. Der Ester ist zu bezeichnen als N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester (S.P. bei 11 mm Druck 127—128°, bei 16 mm

135—136°). Er ist eine farblose Flüssigkeit, die wohl infolge einer Verunreinigung schwach alkalisch, rein aber vermutlich neutral reagiert. In kaltem Wasser ist er schwer löslich und scheidet sich schon beim Erwärmen mit der Hand ölig aus; mit Alkohol und Äther ist er mischbar.

Analysen: 0,1483 g Substanz gaben 8,80 ccm N bei 22° und 721 mm.
0,1933 g „ „ 0,4096 g CO_2 und 0,1495 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{19}O_4N$:	Gefunden:
N = 6,11 %	6,37 %
C = 57,64 %	57,79 %
H = 8,30 %	8,59 %

Er gibt mit Goldchlorid einen öligen, mit Platinchlorid zunächst keinen Niederschlag, doch scheiden sich beim Einengen der Lösung im Vakuum rautenförmig begrenzte Täfelchen und Säulchen aus. Zur Charakterisierung des Esters erwies sich das Pikrat neben dem Jodmethylat als sehr geeignet.

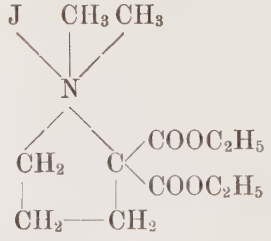
Pikrat des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesters
$C_{11}H_{19}O_4N \cdot C_6H_2(NO_2)_3(OH)$.

Man löst 0,5 g Ester in Weingeist und gibt hierzu 50 ccm einer kalt gesättigten, wässrigen Pikrinsäurelösung. Das Pikrat fällt zunächst ölig aus, erstarrt aber nach kurzer Zeit zu Aggregaten rechteckig und rautenförmig begrenzter Täfelchen und Säulchen und scheidet sich nach dem Umkrystallisieren aus Wasser in hellgelben, rautenförmigen Täfelchen ab. Sein Sm.P. liegt bei 86—87°. In heissem Wasser ist es ziemlich leicht, in kaltem sehr schwer, in Alkohol sowohl in der Wärme wie in der Kälte sehr leicht löslich.

Analyse: 0,1987 g Substanz gaben 22,4 ccm N bei 22° und 727 mm.

Berechnet für $C_{17}H_{22}O_{11}N_4$:	Gefunden:
N = 12,23 %	12,20 %

Jodmethylat des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesters



Bringt man ½ g des Esters mit 0,6 g Jodmethyl (der doppelten theoretischen Menge zusammen), so tritt nach kurzer Zeit Trübung ein,

dann Abscheidung eines Öles und nach etwa $1^1/_2$ Tagen ist die Masse erstarrt. Zur Reinigung des Jodmethylats erwiesen sich sowohl das Umkrystallisieren aus Essigäther, als auch das Ausfällen mittels wasserfreien Äthers aus absolut alkoholischer Lösung als zweckmässig; jedoch scheidet sich bei beiden Verfahren nur ein Teil aus, während der Rest in den Laugen bleibt und nach dem Verdunsten derselben nur als Öl erhalten wurde.

Das Jodmethylat, in reinem Zustand schneeweiss, beginnt bei etwa 90° zu erweichen und schmilzt bei 98°. Nach dem Schmelzen im Reagensglas, wobei sich Blasen bilden, erstarrt es wieder.

In Wasser und Alkohol ist das Jodmethylat spielend leicht, in Methylalkohol und Aceton sehr leicht, in Essigäther in der Hitze leicht, in der Kälte schwer löslich; unter Benzol schmilzt es, ohne sich zu lösen; in Äther ist es unlöslich.

Beim Versetzen der alkoholischen Lösung mit Äther scheidet es sich in durchsichtigen Blättchen und Nadeln ab, die keine charakteristischen Umrisse zeigen. Aus Essigäther, der auch zur Reinigung für die Analyse diente, krystallisiert es in dünnen langgestreckten rautenförmigen Blättchen.

Analyse: 0,1634 g Substanz gaben 0,1046 g AgJ.

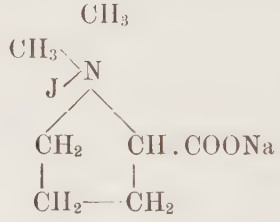
Berechnet für $C_{12}H_{22}O_4NJ$:	Gefunden:
J = 34,42 %	34,59 %

Verseifung des Jodmethylats des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesters.

Kocht man eine Probe des Jodmethylats mit starker Pottaschelösung, so tritt lediglich Verseifung ein, indem die Dämpfe weder basischen Geruch besitzen noch alkalisch reagieren. Übersättigt man allerdings die Lösung sodann mit verdünnter Schwefelsäure, so deutet ein spurenweiser Fettsäuregeruch darauf hin, dass in geringer Menge eine tiefer gehende Zersetzung stattgefunden hat. Beim Erwärmen mit Natronlauge wurde zuerst ein trimethylenbromidähnlicher, sodann ein aminartiger Geruch beobachtet, auch bräunten die Dämpfe Curcumapapier, jedoch rühren diese Erscheinungen vermutlich von Verunreinigungen her, da für diesen Versuch kein reines Jodmethylat verwendet wurde. Das Reaktionsprodukt blieb zunächst ölig, erstarrte aber nach einiger Zeit. Wird es hierauf in Wasser gelöst, die Lösung mit Kohlensäure gesättigt und sodann eingetrocknet, so liess es sich

aus dem Rückstand mit Alkohol extrahieren und so isolieren. Hiemit war der Weg zu seiner Darstellung in grösseren Mengen gegeben.

Man kocht 0,4 g des Jodmethylats mit 1 ccm 50 proc. Natronlauge und ziemlich viel Wasser eine halbe Stunde lang am Rückflusskühler, leitet sodann in der Siedehitze Kohlensäure bis zur Sättigung in die Lösung, dunstet die Flüssigkeit auf dem Wasserbade ein und trocknet den Rückstand bei 80—85° zur Gewichtskonstanz. Hierauf wird derselbe mit siedendem Alkohol bis zur Erschöpfung extrahiert und die Alkoholextrakte nach dem Einengen aufgestellt. Nach längerem Stehen scheidet sich daraus das Reaktionsprodukt in konzentrisch angeordneten, dichten, weissen Nadelbüscheln ab; von diesen wurde abgesaugt und aus der Lauge noch beträchtliche Mengen der Substanz gewonnen, so dass die Gesamtausbeute etwa 0,35 g betrug. Zufolge der Analyse ist der Körper höchstwahrscheinlich anzusehen als das Natriumsalz des Hygrinsäurejodmethylats[1]):



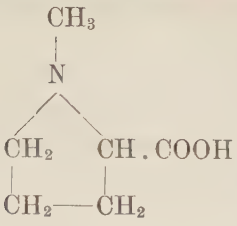
Analyse: 0,2214 g Substanz gaben 0,0550 g Na_2SO_4.

Berechnet für $C_7H_{13}O_2NJNa$:	Gefunden:
Na = 7,85 %	8,05 %

Sein Schmelzpunkt liegt bei 213—214°, bei etwa 205° beginnt er zu erweichen. Er ist sehr hygroskopisch und wird deshalb bei der Analyse zweckmässig in einem geschlossenen Röhrchen zur Wägung gebracht. Seine wässerige Lösung reagiert alkalisch und gibt mit Silbernitrat einen starken Niederschlag. Nach dem Verglühen zeigt der Rückstand infolge der Bildung von Soda starke alkalische Reaktion.

1) Während, wie oben angegeben, die Na-Bestimmung ein befriedigendes Resultat lieferte, gab mir die Jodbestimmung stets zu niedrige Werte und zwar auch beträchtlich schwankende, z. B. 40,32 % J, 41,13 % J anstatt theoretisch 43,34 % J. Trotzdem halte ich die Konstitution des Körpers für bewiesen.

N-Methyl-α-pyrrolidincarbonsäure oder Hygrinsäure



Während im späteren Verlaufe der Arbeit sich zeigte, dass die Hygrinsäure in Form ihres Chlorhydrats leicht in grösseren Mengen darzustellen ist, wurde sie für die vorliegende Untersuchung direkt als freie Säure durch Verseifung des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesters gewonnen.

Der, wie oben beschrieben, durch mehrfache fraktionierte Destillation im Vakuum sorgfältigst gereinigte Ester wurde mit der zehnfachen Menge Wasser im Einschlussrohr fünf Stunden lang auf 160° erhitzt. Nach dem Öffnen der Röhren wurde die Flüssigkeit auf dem Wasserbade stark eingeengt und sodann im Exsikkator zur Trockne gebracht, da die Hygrinsäure bei 100° schon beträchtlich flüchtig ist.

Die Hygrinsäure ist ein weisser Körper vom Sm.P. 169—170°, während Liebermann und Cybulski 164° fanden. Die Differenz wird genügend dadurch erklärt, dass hier ein racemischer Körper vorliegt, die citierten Autoren aber höchst wahrscheinlich einen optisch aktiven in Händen hatten. Meine Säure ist ganz wie die Liebermann'sche in Wasser, Alkohol und Methylalkohol spielend leicht, in heissem Chloroform sehr leicht, in kaltem beträchtlich schwerer löslich; in Äther und Benzol ist sie unlöslich; in Essigäther löst sie sich nach meiner Beobachtung in der Kälte sehr schwer, in der Wärme ziemlich schwer. Zur Reinigung dienten mir wie Liebermann das Ausfällen mit Äther aus alkoholischer Lösung, während ich an Stelle des von Liebermann auch benützten Ausfällens mit Äther aus Chloroformlösung das Umkrystallisieren aus Chloroform vorzog. Sie scheidet sich dabei aus der alkoholisch-ätherischen Lösung in konzentrisch angeordneten Nadelbüscheln wie bei Liebermann, aus Chloroform in Nadelgewirren aus, deren einzelne Exemplare unter dem Mikroskop keine Charakteristika aufweisen. Jedoch wurde auf diesem Wege die Substanz stets stark hygroskopisch erhalten und sie wurde auch nach längerem Stehen an der Luft, wobei sie Gelegenheit gehabt hätte, fehlendes Krystallwasser aufzunehmen, nicht konstant. Die

Verunreinigung, die die Hygroskopicität bedingte, haftete meinem Präparat so zäh an, dass auch der Versuch einer Reinigung durch Sublimation im Vakuum bei 170° nur zu einem zerfliesslichen Produkt führte. Luftbeständig wurde das Präparat von Hygrinsäure erst gewonnen, als man sie in 96%igem Alkohol löste, das zur Krystallwasseraufnahme nötige Wasser in berechneter Menge zufügte und nun durch sehr langsamen, tropfenweisen Zusatz von Äther die Substanz zur Abscheidung brachte, ohne dabei die letzten Reste mit auszufällen. Hierauf wurde scharf abgesaugt, die Krystalle rasch zwischen zwei Thonplatten gebracht, eine Minute lang abgepresst und nun in ein gewogenes Wägegläschen gegeben. Obwohl die Hygrinsäure hierauf luftbeständig war, wie erwähnt, d. h. nur noch Schwankungen im Gewicht zeigte, wie sie der Feuchtigkeitsgehalt der Luft bedingt, enthielt sie doch noch Wasser in nicht gebundener Form, was ihre Gewichtsabnahme beim Trocknen im Vakuum über frisch geglühtem Natriumsulfat zeigte. Denn dass die Säure an das Natriumsulfat kein Krystallwasser abgibt, wird dadurch bewiesen, dass die so verlorenen Wassermengen keinen konstanten Wert besassen, und dass das Gewicht der Säure, einmal beständig geworden, sich auch nach tagelangem Stehen über Natriumsulfat nicht mehr veränderte. Beim Stehen über Schwefelsäure im Vakuum verliert dann die Säure langsam ihr Krystallwasser und gibt die letzten Reste bei anhaltendem Trocknen bei 60° ab.

I. 0,5127 g Substanz verloren 0,0596 g H_2O.
II. 0,6068 g „ „ 0,0726 g H_2O.

(Für I. war die Substanz dreimal aus Chloroform umkrystallisiert, ferner dreimal mit Äther aus absolut. Alkohol und einmal aus Sprit ausgefällt, für II. einmal mehr aus Sprit ausgefällt.)

Berechnet für	Gefunden:	
$C_6H_{11}O_2N + H_2O$:	I.	II.
$H_2O = 12{,}25\,\%$	11,63 %	11,96 %

Analysen[1]):

III. 0,1410 g Substanz gaben 14,4 ccm N bei 19° und 717 mm.
IV. 0,1425 g „ „ 0,2908 g CO_2 und 0,1150 g H_2O.
V. 0,1522 g „ „ 0,3098 g CO_2 und 0,1205 g H_2O.

1) Die Substanz zur Elementaranalyse war zweimal mit Äther aus Alkohol ausgefällt und einmal aus Chloroform umkrystallisiert.

Berechnet für $C_6H_{11}O_2N$:	Gefunden:	
N = 10,85 %	III. 11,06 %	
	IV.	V.
C = 55,81 %	55,66 %	55,51 %
H = 8,53 %	8,96 %	8,80 %

Die Hygrinsäure ist schon bei 90° unter beginnender, bei 100° unter starker Sublimation beträchtlich flüchtig. Beim Erhitzen im Reagierrohr schmilzt sie, wie auch Liebermann fand, unter Gasentwicklung und Abgabe von Dämpfen mit Pyrrolreaktion; es destilliert neben unzersetzt sublimierender Hygrinsäure ein teilweise erstarrendes, stark basisches Öl, das nach dem Neutralisieren ein in Wasser schwer lösliches Aurat, vermutlich das des Methylpyrrolidins, bildet.

Die wässrige Lösung der Hygrinsäure reagiert neutral [1]). Sie gibt mit Platinchlorid, Goldchlorid und Pikrinsäure keine Niederschläge, jedoch scheidet sich das Aurat im Vakuum über Schwefelsäure in gelben kurzen Säulchen ab. Beim Kochen der Hygrinsäure mit Goldchlorid findet unter Kohlensäureentwicklung und teilweiser Reduktion zu metallischem Gold die Ausscheidung eines schwerlöslichen Goldsalzes statt, das nach dem Umkrystallisieren in Aggregaten äusserst feiner, befiederter Nädelchen herauskommt, wie solche für das Aurat des Methylpyrrolidins [2]) beschrieben wurden und zeigt in alledem vollkommene Übereinstimmung mit Liebermanns Angaben. Ebenso kann ich ihre Beständigkeit gegen Chromsäure auch in der Hitze, ihre momentane, entfärbende Wirkung auf alkalische Permanganatlösung in der Kälte bestätigen. Saure Permanganatlösung [3]) entfärbt sie erst nach einiger Zeit; gegen Silberoxyd ist sie nach meiner Beobachtung in der Kälte beständig, während sich bei Wasserbadtemperatur ein Spiegel bildet.

Chlorhydrat der Hygrinsäure $C_6H_{11}O_2N.HCl$.

Es wurde entweder durch Eindunsten der Säure mit Salzsäure auf dem Wasserbade oder (nach Liebermann) durch Befeuchten mit Salzsäure und Trocknen über Kali erhalten. Es ist in Wasser beliebig, in heissem Alkohol sehr leicht, in kaltem schwerer löslich, in

1) Liebermann, [Ber. 24, 411 (1891)] gibt saure Reaktion gegen Lakmus an, während nach H. Meyer [Monatshefte 21, 913 (1900)] stickstoffalkylierte Pyrrolidin- und Piperidinderivate keinerlei saure Eigenschaften zeigen.

2) Liebermann, Ber. 28, 583 (1895).

3) Willstätter, Ber. 28, 2280 (1895).

Äther unlöslich. Aus Alkohol krystallisiert es in rautenförmigen Täfelchen, deren Ecken zum Teil abgestumpft erscheinen, während beim Ausfällen mit Äther Liebermann hübsche Nadeln, ich jedoch Rosetten rhombisch oder sechseckig begrenzter Blättchen erhielt. Der Sm.P. des Chlorids liegt bei 187—188° (Liebermann 188°).

Analyse: 0,1587 g Substanz lieferten 0,1371 g AgCl.

Berechnet für $C_6H_{12}O_2NCl$:	Gefunden:
Cl = 21,45 %	21,38 %

Aurat der Hygrinsäure.

Während sowohl die freie Säure, wie auch ihr Chlorid und das gleich zu beschreibende Kupfersalz mit den Angaben von Liebermann gut übereinstimmen, ist das aus der synthetischen Hygrinsäure gewonnene Aurat jedenfalls nicht das von ihm beschriebene, regulär zusammengesetzte. Es wird in rechteckig begrenzten Säulchen von der Form des Natriumplatinchlorids gewonnen, wenn man die Lösung der Säure mit der berechneten Menge Goldchlorid versetzt und im Vakuum einengt. Es ist in kaltem Wasser ziemlich leicht, in warmem sehr leicht löslich, jedoch scheidet sich beim Erwärmen der wässrigen Lösung Gold ab und beim Kochen bildet sich, wie oben schon erwähnt, ein schwerlösliches Aurat. In heissem und kaltem Alkohol ist das Hygrinsäureaurat sehr leicht löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei 133—135°. Das Salz ist krystallwasserfrei.

Für die analytisch gewonnenen Resultate erscheint es am plausibelsten, dass mehrere Moleküle des Aurats mit einem Molekül Säure zu einem Komplex von konstanter Zusammensetzung sich vereinigen, obwohl ein Beweis für diese Anschauung nicht geliefert werden kann.

Analysen[1]):

I.	0,2817 g	Substanz	gaben	0,1091 g Au.
II.	0,1811 g	„	„	0,0711 g Au.
III.	0,1811 g	„	„	0,2080 g AgCl.
IV.	0,3524 g	„	„	0,4079 g AgCl.
V.	0,2206 g	„	„	0,1464 g CO_2 und 0,0615 g H_2O.
VI.	0,2452 g	„	„	0,1624 g CO_2 und 0,0682 g H_2O.

1) Das Aurat für die Analyse I war aus dem Verseifungsprodukt des hochsiedenden Esters, für die übrigen Analysen aus den Verseifungsprodukten des Methylamids mit Salzsäure gewonnen. Analyse II und III wurden in derselben Portion ausgeführt. Das Aurat wurde, da das Ausgangsmaterial durchweg sehr rein war, in Rücksicht auf seine Empfindlichkeit nicht umkrystallisiert.

Berechnet für:	$(C_6H_{11}O_2N.HAuCl_4)_3(C_6H_{11}O_2N)$:	$(C_6H_{11}O_2N.HAuCl_4)_4(C_6H_{11}O_2N)$:
Au =	38,48 %	39,30 %
Cl =	27,73 %	28,33 %
C =	18,75 %	17,96 %
H =	3,06 %	2,94 %

Gefunden:	I, III, V:	II, IV, VI:
Au =	38,73 %	39,26 %
Cl =	28,41 %	28,62 %
C =	18,10 %	18,06 %
H =	3,10 %	3,09 %

Es ergibt sich demnach als mutmassliche Zusammensetzung des Aurats die Formel $4(C_6H_{11}O_2N.HAuCl_4).C_6H_{11}O_2N$. Irreguläre Goldsalze sind von Fenner und Tafel[1]) beobachtet worden beim Piperidin, Chinolin und einigen anderen Basen; sie enthielten jedoch konstant 2 Mol. Chlorid der Base auf 1 Mol. $AuCl_3$, z. B. $(C_5H_{11}N.HCl)_2AuCl_3$.

Kupfersalz der Hygrinsäure $(C_6H_{10}O_2N)_2Cu$.

Das von Liebermann zur Reinigung der Säure benutzte Kupfersalz wurde aus freier Säure nach der Methode von Heintz dargestellt, die weiter oben, beim Kupfersalz der α-Pyrrolidincarbonsäure, ausführlicher beschrieben ist.

Es ist, entsprechend Liebermann's Angaben, in Wasser und Alkohol spielend leicht, in heissem Chloroform leicht, in kaltem etwas schwerer löslich, in Benzol und Äther unlöslich. Die konzentrierte Lösung in Chloroform zeigt nach meiner Beobachtung die bemerkenswerte Eigenschaft, dass ihre Farbe beim Verdünnen von Tiefblau in Rotviolett umschlägt.

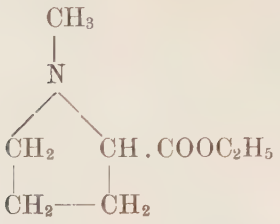
Gereinigt wurde das Salz nach Liebermann durch Ausfällen mittelst Äther aus chloroformischer Lösung. Es scheidet sich dabei in hellblauen Nadeln ab, die bei 209—210° unter Zersetzung schmelzen. So dargestellt, ist das Salz krystallwasserfrei.

Analyse: 0,1664 g Substanz gaben 0,0414 g CuO.

Berechnet für $(C_6H_{10}O_2N)_2Cu$:	Gefunden:
Cu = 19,75 %	19,84 %

1) Ber. 31, 906 (1898) und 32, 3220 (1899).

Äthylester der Hygrinsäure



Das Ausgangsmaterial für die Darstellung des Esters bildete nicht die freie Säure, sondern ein Syrup, der bei der Einwirkung von methylalkoholischem Methylamin auf Dibrompropylmalonester als ätherunlöslicher Rückstand erhalten worden war. Derselbe wurde mit konzentrierter Salzsäure im Einschlussrohr $4^1/_2$ Stunden auf 120° erhitzt, und der Inhalt der Röhren auf dem Wasserbade eingedunstet. Sodann wird das zurückbleibende Salzgemenge mit siedendem absolutem Alkohol erschöpfend extrahiert, die alkoholischen Extrakte eingedunstet, die syrupösen Rückstände mit gasförmiger Salzsäure verestert und der Ester nach der beim Ester der Norhygrinsäure beschriebenen Methode isoliert.

Der Hygrinsäureester ist ein farbloses, basisch riechendes Öl vom S.P. 74—75° bei 12 mm Druck (Ölbad 91—93° und Therm. i. D. 25°). Er ist mischbar mit Alkohol und Äther, in kaltem Wasser sehr leicht, in heissem ziemlich schwer löslich. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch. Sie gibt mit Platinchlorid keinen Niederschlag, mit Goldchlorid hingegen eine ölige, bald erstarrende Fällung.

Analysen:

0,1596 g Substanz gaben 13,6 ccm N bei 20° und 720 mm.
0,1827 g „ „ 0,4097 g CO_2 und 0,1613 g H_2O.

Berechnet für $C_8H_{15}O_2N$:	Gefunden:
N = 8,92 %[1])	9,22 %
C = 61,14 %	61,15 %
H = 9,55 %	9,81 %

Aurat des Hygrinsäureesters $C_8H_{15}O_2N \cdot HAuCl_4$.

Um das Aurat in brauchbarem Zustande zu erhalten, muss der Ester vorher mit verdünnter Salzsäure neutralisiert werden, da sonst

1) Eine Stickstoffbestimmung lieferte 10,92 % N.

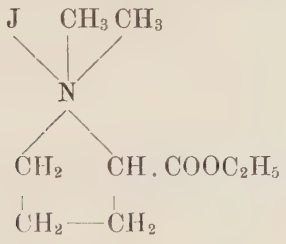
beim Zufügen von Goldchloridlösung eine braunschwarze Fällung, vermutlich ein Gemenge von Aurat und metallischem Gold, entsteht.

Das Aurat besitzt nach dem Erstarren den Sm.P. 109—110°, nach dem Umkrystallisieren 110,5°. Es ist in heissem Wasser ziemlich schwer, in kaltem sehr schwer löslich, in kaltem Alkohol ziemlich leicht, in heissem sehr leicht. Aus Wasser krystallisiert es in Aggregaten parallel angeordneter, rechteckig begrenzter Säulchen. Es enthält kein Krystallwasser. Für die Analyse aus Wasser umkrystallisiert.

Analyse: 0,1875 g Substanz gaben 0,0744 g Au.

Berechnet für $C_8H_{16}O_2NCl_4Au$:	Gefunden:
Au = 39,64 %	39,68 %

Jodmethylat des Hygrinsäureesters



Da die Bildung des Jodmethylats eine sehr heftige Reaktion ist, die unter starker Erwärmung, beim Vermischen grösserer Mengen Ester und Jodmethyl geradezu explosionsartig verläuft, so empfiehlt es sich, den Ester vorsichtig zu der doppelten, theoretisch notwendigen Menge Jodmethyl zutropfen zu lassen und eventuell unter Eiskühlung zu arbeiten. Es tritt dabei sofort Trübung ein, die Mischung wird bald dickflüssig und erstarrt nach einigen Tagen krystallinisch. Die Krystalle wurden abgesaugt und auf Thon getrocknet.

Das nicht weiter gereinigte Hygrinsäureesterjodmethylat beginnt bei etwa 82° zu erweichen und schmilzt bei 88—89°. Es ist in Wasser, Alkohol und Methylalkohol spielend leicht, in Essigäther in der Hitze leichter als in der Kälte, jedoch immer noch schwer löslich, in Äther unlöslich.

Analyse: 0,2006 g Substanz gaben 0,1562 g AgJ.

Berechnet für $C_9H_{18}O_2NJ$:	Gefunden:
J = 42,47 %	42,06 %

Verseifung des Hygrinsäureesterjodmethylats.

Beim Kochen des rohen Jodmethylats mit konzentrierter Kaliumkarbonatlösung trat ein an Trimethylenbromid erinnernder Geruch auf, der wohl durch eine Verunreinigung bewirkt war, wie auch ein in Äther gehendes, alkalisch reagierendes Öl aus einer solchen bestand. Denn das Reaktionsprodukt der Hauptmasse schwamm als ölige, ätherunlösliche Schicht auf dem Wasser; vermutlich liegt in ihm das Kaliumsalz des Hygrinsäurejodmethylats vor.

Erwärmt man mit Natronlauge, so schmilzt das Jodmethylat zunächst, um darauf beim Abkühlen und Reiben wieder fest zu werden. Beim Kochen geht es in Lösung; diese scheidet nach kurzer Zeit bei weiterem Erhitzen ein Öl aus, das mit zunehmender Konzentration erstarrt.

Nach diesen Vorproben wurde die gesamte Menge des Hygrinsäureesterjodmethylats mit Natronlauge verseift und das Verseifungsprodukt in der beim Jodmethylate des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesters beschriebenen Weise isoliert. Es ist mit dem dort erhaltenen identisch und demnach als das Natriumsalz des Hygrinsäurejodmethylats[1]) vom Sm.P. 213—214° anzusehen.

Analyse: 0,0871 g Substanz gaben 0,0219 g Na_2SO_4.

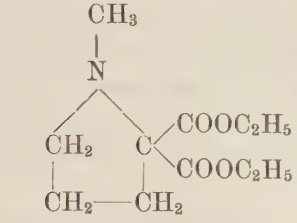
Berechnet für $C_7H_{13}O_2NJNa$:	Gefunden:
Na = 7,85 %	8,14 %

Hochsiedender Ester vom S.P. 164—165° bei 16 mm.

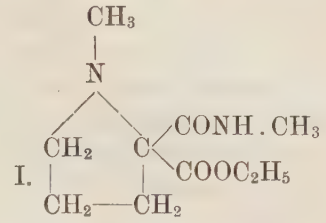
Der Ester, der bei der Behandlung von Dibrompropylmalonester mit benzolischer Methylaminlösung in recht beträchtlichen Mengen erhalten wurde (z. B. nahezu 7 g aus 43 g Dibrompropylmalonester), liess sich von dem zugleich entstehenden Methylamid der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure durch Auskrystallisieren des Methylamids nur sehr unvollkommen und durch fraktionierte Destillation im Vakuum überhaupt nicht trennen, da der Siedepunkt des Methylamids unter 15—16 mm Druck bei 158—160° liegt. Daher wurde auch bei der Analyse kein eindeutiges Resultat erzielt, obwohl dieselbe stark für die empirische Formel $C_{10}H_{18}O_3N_2$ sprach. Diese konnte dann gedeutet werden entweder als das dem N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester entsprechende Estermethylamid I. oder als

1) Auch hier wurden, wie oben beim Verseifungsprodukt des N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureesterjodmethylats für das Jod zu niedrige Werte erhalten, z. B. 42,18 % anstatt 43,34 % der Theorie.

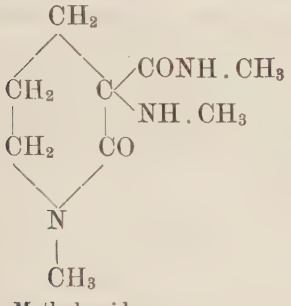
der dem Methylamid der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure entsprechende Ester II:



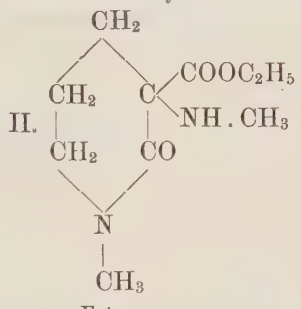
N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureester.



N-Methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidindicarbonsäureestermethylamid.



Methylamid



Ester

der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure.

Analysen:

I. 0,2603 g Substanz gaben 34,4 ccm N bei 22 ° und 717 mm Druck.
II. 0,2314 g „ „ 0,4673 g CO_2 und 0,1799 g H_2O.
III. 0,1528 g „ „ 0,3145 g CO_2 und 0,1205 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{18}O_3N_2$:	Gefunden:		
	I.		
N = 13,09 %	14,10 %		
	II.	III.	
C = 56,07 %	55,08 %	56,13 %	
H = 8,41 %	8,64 %	8,75 %	

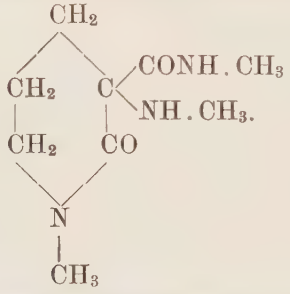
Der Ester reagiert alkalisch, ist mit Wasser mischbar und scheidet sich beim Erwärmen nicht aus; an der Luft nimmt er keine Kohlensäure auf. Mit Pikrinsäure und Platinchlorid bildet er keinen Niederschlag; beim Eindunsten mit Platinchlorid im Vakuum entsteht ein Syrup. Mit Goldchlorid gibt er unter Salzsäurezusatz eine ölige Ausscheidung, die bei Wasserbadwärme in Lösung geht und über Schwefelsäure in radial angeordneten Nadelaggregaten unter teilweiser Reduktion zu Gold auskrystallisiert.

Da der Ester für den Zweck der vorliegenden Arbeit verhältnismässig unwichtig erschien, wurde von seiner weiteren Bearbeitung

Abstand genommen und er nur noch der Verseifung mit konzentrierter Salzsäure im Einschlussrohr unterworfen. Er wurde mit der zehnfachen Menge Salzsäure mehrere Stunden auf 125° erhitzt, der Röhreninhalt eingetrocknet, durch Kochen mit Baryt unter Durchleiten von Wasserdampf das Amin entfernt und der Rückstand nach der Reinigung auf Grund seiner Löslichkeitsverhältnisse und des Schmelzpunkts, sowie durch Überführung in das charakteristische Aurat als Chlorhydrat der Hygrinsäure identifiziert.

Derivate der 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäure.

Methylamid der N-Methyl-α-piperidon-β-methylamido-β-carbonsäure



Je 10—15 g Dibrompropylmalonester wurden unter Vermeidung von Feuchtigkeit mit einer solchen Menge einer etwa 23 %igen methylalkoholischen Methylaminlösung in Röhren eingeschlossen, dass einem Molekül Ester etwas mehr als zwölf Moleküle Amin entsprachen (theoretisch notwendig sind fünf Moleküle). Die Röhren wurden vier Stunden lang auf etwa 140° erhitzt. Nach dem Erkalten zeigt die Flüssigkeit in denselben gelbgrüne Färbung; Krystalle schieden sich auch bei tagelangem Stehen in der Winterkälte nicht daraus ab. Der Röhreninhalt wird nun in Kolben gegeben und der Methylalkohol bei teilweisem Vakuum aus dem 40—50° warmen Wasserbade abgedunstet. Der Rückstand wird hierauf so lange mit trockenem Chloroform extrahiert, bis eine Probe desselben sich beim Erhitzen im Reagensglas durch Sublimieren ohne Verkohlung als reines Methylaminbromhydrat erweist. Das Chloroform entfernt man sodann in derselben Weise wie vorher den Methylalkohol und kocht das zurückbleibende syrupöse Produkt so oft mit über Natrium destilliertem Äther aus, bis eine 30—40 ccm grosse Probe desselben, für sich abgedunstet, zeigt, dass nichts mehr aufgenommen wird. Die ätherunlöslichen Anteile wurden, wie oben beschrieben, auf den Ester der Hygrinsäure verarbeitet. Die Ätherlösung hinterlässt nach Entfernung des Lösungsmittels die

noch durch etwas Syrup verunreinigten Krystalle des Methylamids in einer Ausbeute von 50—60 % der Theorie. Nach dem zweimaligen Umkrystallisieren aus Ather wurden nur noch etwa 30—35 % der Theorie an reinem Produkt erhalten.

Erwähnt mag werden, dass es gelang, aus den Atherlaugen des Methylamids den N-methyl-$\alpha_1\alpha_1$-pyrrolidincarbonsäureester zu isolieren.

Das Methylamid ist ein leicht krystallisierender, farbloser Körper vom scharfen Schmelzpunkt 122,5—123°. Es löst sich sowohl in der Hitze wie in der Kälte sehr leicht in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Benzol und Eisessig. In heissem Essigäther und Aceton ist es sehr leicht, in kaltem etwas schwerer löslich; in Äther und Ligroin löst es sich in der Wärme leicht, in der Kälte ziemlich schwer, so dass diese beiden Solventien sich zum Umkrystallisieren eignen. Die Krystalle aus Ather zeigen prachtvoll entwickelte Flächen.

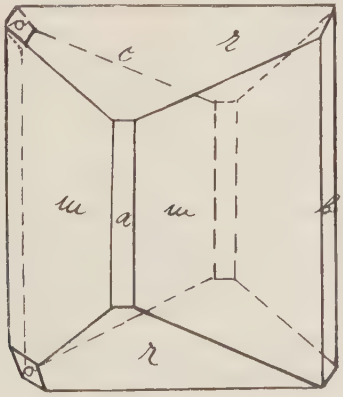
Zur Analyse diente die Reinigung mittelst Umkrystallisierens aus Äther.

Analysen:

I. 0,1947 g Substanz gaben 35,6 ccm N bei 4,25° und 719 mm.
II. 0,2112 g „ „ 0,4229 g CO_2 und 0,1642 g H_2O.
III. 0,2096 g „ „ 0,4191 g CO_2 und 0,1633 g H_2O.
IV. 0,1676 g „ „ 0,3343 g CO_2 und 0,1299 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{17}O_2N_3$:		Gefunden:		
N = 21,11 %		I. 21,22 %		
	II.	III.	IV.	
C = 54,27 %	54,57 %	54,54 %	54,40 %	
H = 8,54 %	8,63 %	8,65 %	8,61 %	

Für die krystallographische Beschreibung bin ich auch hier Herrn B. Gossner zu Dank verpflichtet.



Krystallsystem: monoklin.

$a:b:c = 1{,}1127:1:1{,}156$; $\beta = 114^0\ 33'$.

Beobachtete Formen: Vorherrschend $m = (110)$, $c = (001)$, $r = (\bar{1}01)$, untergeordnet $a = (100)$, $b = (010)$, $o = (\bar{1}\bar{1}1)$.

Die Pyramide $(\bar{1}\bar{1}1)$ wurde nur auf einer Seite der Symmetrieebene beobachtet.

	Gemessen:	Berechnet:
$c:m = (001):(110)$	$= 73^0\ 5'$.	—
$a:m = (100):(110)$	$= 45^0\ 33'$.	—
$c:r = (001):(\bar{1}01)$	$= 59^0\ 1'$.	—
$c:a = (001):(100)$	$= 65^0\ 17'$.	$65^0\ 27'$.
$o:c = (\bar{1}\bar{1}1):(001)$	$=$ —	$68^0\ 16'$.
$o:r = (\bar{1}\bar{1}1):(\bar{1}01)$	$= 43^1/_2$—$44^1/_2{}^0$.	$44^0\ 1'$.

Die Krystalle spalten höchst vollkommen nach (001). Optische Achsenebene ist das Klinopinakoïd (010). Eine negative Bisektrix tritt auf der Basis aus und bildet mit der Normalen darauf einen Winkel von 22—23° nach rückwärts (für Na-Licht). Sie fällt fast mit der c-Achse zusammen, die mit dieser Normalen einen Winkel von $24^1/_2{}^0$ bildet. Der scheinbare halbe Achsenwinkel beträgt circa 55^0, wonach die auf der Basis austretende Bisektrix wahrscheinlich die stumpfe und die Doppelbrechung positiv ist. Atzfiguren lassen eine Hemiëdrie nicht erkennen.

Das Methylamid destilliert beim Erhitzen im Reagierrohr unzersetzt und sublimiert teilweise; die Fichtenspahnreaktion tritt nicht leicht und dann zunächst nur schwach auf.

Die wässrige Lösung der Substanz reagiert neutral. Sie gibt mit Schwefelsäure, Salzsäure, Pikrinsäure, Sublimat und Platinchlorid zunächst keine Niederschläge. Nach mehrtägigem Stehen scheidet sich eine geringe Menge des Pikrats in Kryställchen von unbestimmter Form ab, während das Platinat beim Eindampfen auf dem Wasserbade in sehr kleinen Nadeln erhalten wird. Mit Sublimatlösung fällt ebenfalls nach längerer Zeit ein krystallinisch-körniges Aggregat.

Aus der sehr konzentrierten Lösung des Methylamids fällt auf Goldchloridzusatz das Aurat als feinkörniger hellgelber Niederschlag, der sich beim Erwärmen leicht auflöst und sodann in Gewirren von Nadeln auskrystallisiert, die unter dem Mikroskop als Säulchen von etwa rechteckigem Querschnitt erkannt werden. Sie sind auch in kaltem Wasser ziemlich leicht, in Alkohol etwas schwerer löslich. Ihr Schmelzpunkt liegt bei etwa 181°.

Verseifung des Methylamids mit Salzsäure.

14,2 g des Methylamids wurden in mehreren Röhren mit konzentrierter Salzsäure auf 125° erhitzt, der Röhreninhalt auf dem Wasserbade und im Exsiccator zur Gewichtskonstanz getrocknet und sodann unter Durchleiten von Wasserdampf mit 80 g Baryt gekocht, bis die abziehenden Dämpfe längere Zeit neutral reagierten.

Nach dem Erkalten wurde die Hauptmenge des Baryts durch Kohlensäure ausgefällt, filtriert und im siedenden Filtrat die letzten Anteile durch verdünnte Schwefelsäure quantitativ in der Weise entfernt, dass die Lösung weder Baryum noch Schwefelsäure enthielt. Nach der Entfernung des Baryumsulfats und dem Eindunsten der Flüssigkeit hinterblieb ein Rückstand von 12 g, dessen Menge der berechneten Ausbeute an Hygrinsäurechlorid entsprach (Theorie 11,81 g). Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz er allerdings beträchtlich zusammen, indem nur etwa 55 % eines unreineren und 25—30 % eines reinen Produkts erhalten wurden. Dieses besitzt den Schmelzpunkt 187—188°, ist aus Alkohol in rautenförmigen oder sechseckigen Täfelchen umkrystallisierbar, wird durch Äther aus alkoholischer Lösung gefällt und liefert mit Goldchloridlösung beim Stehen im Vakuum ein Aurat vom Schmelzpunkte 133—135°. Es ist demnach unzweifelhaft identisch mit dem früher auf anderem Wege gewonnenen Hygrinsäurechlorhydrat.

Analysen [1]):

0,2021 g Substanz gaben 0,1745 g AgCl.
0,2715 g „ „ 0,4355 g CO_2 und 0,1759 g H_2O.

Berechnet für $C_6H_{12}O_2NCl$:	Gefunden:
Cl = 21,45 %	21,36 %
C = 43,50 %	43,75 %
H = 7,25 %	7,20 %

Damit ein Körper von der Zusammensetzung des Methylamids bei der Verseifung Hygrinsäurechlorhydrat liefern kann, muss er notwendigerweise zwei Moleküle Amin abspalten. Dieser Vorgang wurde quantitativ untersucht.

Die abgewogene Menge der Substanz wurde im Einschlussrohr mit 4—5 ccm konzentrierter Salzsäure 4½ Stunden auf 120—125° erhitzt, der Röhreninhalt sorgfältig in eine Porzellanschale gespült und die Hauptmenge der Salzsäure auf dem Wasserbade verjagt.

1) Die Stickstoffbestimmungen gaben stets etwas zu hohe Werte: 9,06 % N 9,22 % N und 9,39 % anstatt 8,46 % N der Theorie.

Dann wurde in einen Kolben gegossen und das Amin in der Weise, wie es oben bei der Verseifung des Diamids beschrieben ist, durch Baryt freigemacht, in verdünnter Salzsäure aufgefangen, als Platindoppelsalz ausgefällt[1]) und als metallisches Platin gewogen.

0,3733 g Substanz gaben Methylaminchloroplatinat, enthaltend 0,3463 g Pt.

Berechnet für $C_9H_{17}O_2N_3$:	Gefunden:
$2\,NH_2.CH_3 = 31{,}14\,\%$	29,76 %

Derselbe Übergang des Methylamids in Hygrinsäurechlorhydrat findet übrigens auch beim Kochen desselben mit Salzsäure am Rückflusskühler statt, wobei allerdings die vollständige Umwandlung einer wesentlich längeren Dauer bedarf als unter den oben beschriebenen Bedingungen. Kocht man nämlich 12 Stunden lang im offenen Gefäss, so werden für das abgespaltene Amin Werte erhalten, die zwischen 1 und 2 Molekülen liegen; hingegen werden 2 Mol. Amin vollständig abgespalten, wenn man über 100 Stunden erhitzt und jeweils dabei nach 24 Stunden die Flüssigkeit unter Eiskühlung mit gasförmiger Salzsäure sättigt.

I. Hydrolyse durch 12 stündiges Kochen:

0,3490 g Substanz gaben Methylaminchloroplatinat, enthaltend 0,2886 g Pt.

II. Hydrolyse durch 107 stündiges Kochen:

0,5085 g Substanz gaben Methylaminchloroplatinat, enthaltend 0,4860 g Pt.

Berechnet für $C_9H_{17}O_2N_3$:	Gefunden:
1 Mol. $NH_2.CH_3 = 15{,}57\,\%$	I. 26,52 %
2 Mol. $NH_2.CH_3 = 31{,}14\,\%$	II. 30,66 %

Verseifung des Methylamids mit Baryt.

Wesentlich anders verläuft die Verseifung des Methylamids mit Baryt, die zunächst nach der bereits beschriebenen Methode quantitativ untersucht wurde. Es wurde dabei jeweils 12 Stunden lang gekocht.

I. 0,4374 g Substanz gaben Methylaminchloroplatinat, enthaltend 0,2310 g Pt.

II. 0,4171 g Substanz gaben Methylaminchloroplatinat, enthaltend 0,2072 g Pt.

Berechnet für $C_9H_{17}O_2N_3$:	Gefunden:
1 Mol. $CH_3.NH_2 = 15{,}57\,\%$	I. 16,81 % II. 15,88 %

1) Schmidt, Über Mercurialin, Ann. 193, 73 (1878).

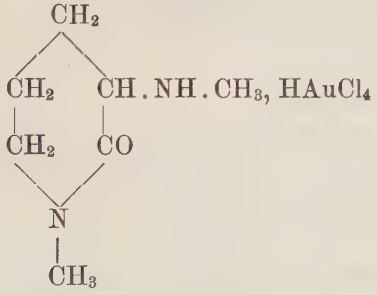
Um das bei dieser Reaktion vermutlich entstehende N-Methyl-α-piperidon-β-methylamid, das innere Anhydrid der 1,4-Dimethyldiamino-valeriansäure zu erhalten, wurden 5 g Methylamid mit der 10 fachen Menge des zur Verseifung notwendigen Baryts $10^1/_2$ Stunden unter Einleiten von Wasserdampf gekocht, wobei die alkalische Reaktion des abdestillierten Wassers nach etwa neunstündigem Erhitzen aufhörte. Der Baryt wurde in der Siedehitze mit Schwefelsäure quantitativ ausgefällt, die vom Baryumsulfat abfiltrierte Lösung auf dem Wasserbade stark eingeengt und die eine Hälfte derselben im Vakuum, die andere (mit Salzsäure versetzt) auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht. Dabei wurden 1,3 g freie Diaminoverbindung (Theorie 1,75 g) und 1,6 g Hydrochlorat (Theorie 2,24 g) erhalten.

Diese Minderausbeuten lassen annehmen, dass das Reaktionsprodukt teilweise mit Wasserdämpfen flüchtig ist, zumal auch die bei der Verseifung auftretenden Destillate in verdünnter Salzsäure aufgefangen und zur Trockene gedampft, mehr Rückstand lieferten, als der theoretischen Menge von Methylaminchlorhydrat entsprach.

Aminoverbindung und Hydrochlorat sind zunächst syrupös, erstarren jedoch nach längerem Stehen im Vakuum. Beim vorsichtigen Erwärmen im Probierröhrchen wird die Aminoverbindung nach und nach fest und zersetzt sich schliesslich, indem die Dämpfe die Fichtenspahnreaktion zeigen. Mit Goldchlorid und Pikrinsäure tritt sofort Fällung ein, mit Platinchlorid erst nach längerem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure Krystallbildung.

Da das Anhydrid, sowie sein Hydrochlorat der Reinigung grosse Schwierigkeiten boten und nur geringe Mengen davon zur Verfügung standen, die Salze aber sehr charakteristisch und leicht zu handhaben waren, so wurde die Substanz nur in Form von drei Derivaten untersucht.

Aurat des 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäureanhydrids



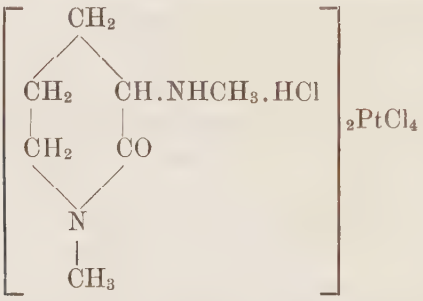
0,2 g des Hydrochlorats wurden in wenig Wasser gelöst, mit 4 ccm einer 10 %igen Goldchloridlösung versetzt, wobei augenblicklich

eine gelbe Fällung entsteht und nach dem Einengen im Vakuum das Aurat isoliert. Es ist in der Kälte in Wasser und Alkohol ziemlich schwer, in der Wärme in beiden sehr leicht löslich. Aus Wasser krystallisiert es in gelben, schmalen, schiefgeschnittenen Täfelchen, aus Alkohol in schiefwinkligen Prismen, die durch spitze Domen begrenzt erscheinen. Sein Sm.P. liegt bei 149—150°. Zur Analyse wurde es aus Wasser umkrystallisiert [1]).

Analyse: 0,2147 g Substanz gaben 0,0886 g Au.

Berechnet für $C_7H_{15}ON_2Cl_4Au$:	Gefunden:
Au = 40,87 % (39,40 %)	41,27 %

Platinat des 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäureanhydrids



Wird eine konzentrierte wässrige Lösung von 0,2 g des Hydrochlorats mit 2,5 ccm einer 25 %igen Platinchloridlösung versetzt, so scheidet sich nach mehrstündigem Stehen im Vakuum das Platinat in gelben Prismen, deren Enden stumpfe Pyramiden bilden, aus. Es ist in heissem Wasser sehr leicht löslich und lässt sich daraus umkrystallisieren, obwohl auch seine Löslichkeit in kaltem Wasser sehr beträchtlich ist. In Alkohol löst es sich in der Kälte sehr schwer, in der Wärme bedeutend leichter und scheidet sich aus der Lösung in feinen, hellorangegelben Spiessen aus. Das Salz ist krystallwasserfrei. Sein Sm.P. liegt bei 197—198°.

Für die Analyse wurde das Salz bis zur Schmelzpunktskonstanz aus Wasser umkrystallisiert.

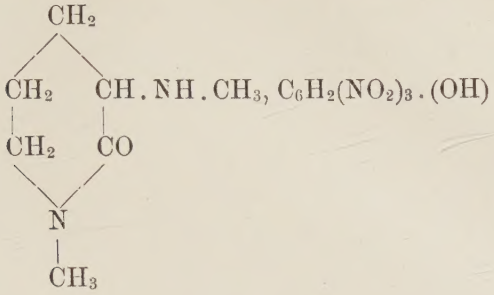
Analyse: 0,1814 g Substanz gaben 0,0505 g Pt.

Berechnet für $C_{14}H_{30}O_2N_4Cl_6Pt$:	Gefunden:
Pt = 28,10 % (26,71 %)	27,84 %

1) Die den theoretischen Werten jeweils in Klammer beigefügten Zahlen bedeuten die entsprechenden Werte für die Derivate der offenen Verbindung, der

1,4-Dimethyldiaminovaleriansäure $\begin{matrix} NH.CH_3 \\ | \\ CH_2.CH_2.CH_2.CH.COOH \end{matrix}$ $\begin{matrix} NH.CH_3 \\ | \end{matrix}$

Pikrat des 1,4-Dimethyldiaminovaleriansäureanhydrids



Aus der wässrigen Lösung der freien Substanz wie des Hydrochlorats fällt das Pikrat als hellgelber, in Wasser und Alkohol in der Hitze leicht, in der Kälte schwer löslicher Niederschlag. Aus Wasser krystallisiert es zum Teil in rautenförmigen hellgelben Blättchen, zum Teil in Säulchen, die beiderseits durch eine viereckige Basis begrenzt sind und sich in der Mitte etwas verdicken, aus Alkohol in flächenreichen, meist säuligen Krystallen. Es schmilzt bei 216—216,5° und erweicht von etwa 212° an.

Für die Analyse wurde das Salz durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt.

Analysen:

0,1993 g Substanz gaben 33,9 ccm N bei 11° und 704 mm.
0,1888 g „ „ 0,2917 g CO_2 und 0,0827 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{17}O_8N_5$:		Gefunden:
N =	18,87 % (17,99 %)	18,77 %
C =	42,05 % (40,10 %)	42,13 %
H =	4,58 % (4,88 %)	4,87 %.